

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1933-1934

N°

THÈSE

161

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

René MORICARD

INTERNE DES HOPITAUX

né le 9 avril 1904, à Saulieu (Côte-d'Or)

Proliférine sexuelle Femelle
Contribution à l'étude
de la fonction de la Folliculine

*Travail du Laboratoire de Médecine expérimentale et
comparée et du Service du Professeur N. FIESSINGER,
à l'Hôpital de la Charité.*

Président : M. NOEL FIESSINGER, Professeur

IMPRIMERIE « LABOR »
8, BOULEVARD DE VAUGIRARD, PARIS (XV°)

1934

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1933-1934

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

René MORICARD

INTERNE DES HOPITAUX

né le 9 avril 1904, à Saulieu (Côte-d'Or)

Proliférine sexuelle Femelle

Contribution à l'étude de la fonction de la Folliculine

*Travail du Laboratoire de Médecine expérimentale et
comparée et du Service du Professeur N. FIESSINGER,
à l'Hôpital de la Charité.*

Président : M. NOEL FIESSINGER, Professeur

IMPRIMERIE « LABOR »
8, BOULEVARD DE VAUGIRARD, PARIS (XV°)

1934

LE DOYEN : M. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM. ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BEAUDOIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurite VILLARET.
Clinique médicale	ACHARD.
Hygiène et clinique de la première enfance	BEZANÇON.
Clinique des maladies des enfants	CARNOT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Marcel LABBE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..	LEREBOULLET.
Clinique des maladies du système nerveux	NOBECOURT.
Clinique des maladies infectieuses	H. CLAUDE.
Clinique chirurgicale	GOUGEROT.
Clinique ophtalmologique	GUILLAIN.
Clinique urologique	LEMIERRE.
Clinique d'accouchements	CUNEO.
Clinique gynécologique	GOSSET.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	GREGOIRE.
Clinique thérapeutique médicale	LENORMANT.
Clinique oto-rhino-laryngologique	TERRIEN.
Clinique thérapeutique chirurgicale	MARION.
Clinique propédeutique	BRINDEAU.
Clinique de la Tuberculose	COUVELAIRE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	JEANNIN.
Professeurs sans chaire	J.-L. FAURE.
	OMBREDANNE.
	RATHERY.
	LEMAITRE.
	Pierre DUVAL.
	SERGENT.
	Léon BERNARD.
	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

Neurologie et Psychiatrie	MM.
Pathologie médicale	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale	BENARD Henri.
Pathologie médicale	BERNARD Etienne.
Pathologie chirurgicale	BOULIN.
Histologie	BROCQ.
Pathologie médicale	BULLIARD.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Physique	CHEVALLIER.
Pathologie médicale	DOGNON.
Urologie	DONZELOT.
Parasitologie	FEY.
Bactériologie	GALLIARD.
Pathologie chirurgicale	GASTINEI.
Pathologie chirurgicale	CATELLIER.
Physiologie	de GAUDART d'ALLAINES.
	GAYET.



Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale	HAGUENAU.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique	HUGUENIN.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique	LABBE (Henri).
Obstétrique	LACOMME.
Obstétrique	LANTUEJOUL.
Pathologie médicale	LAROCHE (Guy).
Pathologie expérimentale	LEMAIRE.
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Pharmacologie	Mlle J. LEVY.
Neuro-psychiatrie	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie médicale	MOUQUIN.
Anatomie pathologique	OBERLING.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIE.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Physiologie	RICHET.
Chimie biologique	SANNIE.
Pathologie chirurgicale	SENEQUE.
Dermatologie et syphiligraphie	SEZARY.
Pathologie expérimentale et comparée	TROISIER.
Pathologie médicale	TURPIN.
Ophtalmologie	VALLERY-RADOT (Pasteur).
Obstétrique	VELTER.
Pathologie chirurgicale	VIGNES.
	WILMOTH.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

	MM.
Pathologie chirurgicale	ALGLAVE.
Pharmacologie	BUSQUET.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE, A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique médicale	ABRAMI.
Clinique médicale	CHIRAY.
Clinique médicale	DUVOIR.
Clinique chirurgicale	BASSET.
Clinique chirurgicale	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique obstétricale	GUENIOT.
Clinique obstétricale	LE LORIER.
Clinique obstétricale	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale	METZGER.

V. — CHARGES DE COURS

	MM.
Education physique	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Stomatologie	FREY.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE, A MA MERE

A MON FRERE

*Cette thèse est un faible témoignage
de gratitude et d'affection pour l'aide
qu'ils nous ont prodiguée malgré des
circonstances nouvelles.*

MEIS ET AMICI

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

M. le Professeur N. FIESSINGER

Professeur de médecine expérimentale et comparée

à la Faculté de Médecine

Médecin de l'Hôpital de la Charité

Il nous a inspiré ce travail, nous y a guidé par ses conseils toujours empreints d'arguments tirés de la biologie générale. Nous devons à la puissance de ses synthèses le meilleur de cette étude.

En hommage d'admiration respectueuse et très reconnaissante.

A MON MAITRE

M. le Professeur E. SERGENT
Professeur de Clinique Propédeutique
à la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine,
Médecin de l'Hôpital Broussais

*qui prodigue à ses élèves une affection paternelle. Il nous a montré toute la difficulté de l'observation clinique :
« Un fait clinique bien observé a la valeur d'une expérience. »*

En hommage de très respectueuse affection et de vive reconnaissance.

A MON MAITRE

M. le Docteur P. CHEVALLIER

Professeur Agrégé

Médecin de l'Hôpital Cochin

Il a éveillé chez nous l'esprit de recherche et d'analyse. « Assurez-vous de l'exactitude d'un fait expérimental, discutez-le, en oubliant les théories qui lui sont relatives. »

En témoignage d'admiration respectueuse et très reconnaissante.

A MON MAITRE

M. le Professeur S. ASCHHEIM
Professeur à l'Université de Berlin
Directeur du Laboratoire de Biologie
et d'Anatomie Pathologique
de la Clinique Gynécologique
de l'Hôpital de la Charité de Berlin
(Directeur de la clinique Professeur Wagner)

*Il nous a fait le grand honneur de
diriger nos premières expériences. Il
nous a enseigné le culte de l'expérimen-
tation exacte et systématique.*

*En hommage de très respectueuse re-
connaissance.*

A MES MAITRES

M. le Professeur J.-L. FAURE
Professeur de Clinique Gynécologique
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Broca

A M. le Professeur WINTREBERT
Professeur d'anatomie comparée
à la Faculté des Sciences

M. le Docteur J.-L. CHIRIÉ
Accoucheur de l'Hôtel-Dieu

M. le Docteur VIGNES
Professeur Agrégé
Accoucheur à l'Hôpital de la Charité

*qui nous a ouvert son laboratoire et
nous a apporté l'appui de sa haute com-
pétence du sujet.*

M. le Docteur PARAT
Chef de Laboratoire à la Faculté des Sciences
Laboratoire d'Histologie et d'Anatomie Comparée

*dont les avis amicaux et éclairés me
furent d'un si précieux secours.*

M. le Professeur SIMONNET
Professeur à l'Ecole Vétérinaire d'Alfort

*qui nous a si amicalement guidé dans les
délicates techniques d'extractions hor-
monales.*

M. le Docteur BENSAUDE
Médecin honoraire de l'Hôpital Saint-Antoine

*qui m'a orienté vers la gynécologie
médicale.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

STAGE :

M. le Professeur DELBET
M. le Professeur SERGENT
M. le Docteur F. RAMOND

EXTERNAT :

M. le Professeur GOSSET
M. le Professeur Agrégé LIAN
M. le Professeur SERGENT

INTERNAT :

M. le Professeur J.-L. FAURE
M. le Docteur J.-L. CHIRIÉ
M. le Professeur Agrégé CHEVALLIER
M. le Professeur SERGENT
M. le Professeur FIESSINGER

A MES MAITRES DES HOPITAUX ALLEMANDS

En hommage très respectueux et très reconnaissant

Professeur B. ZONDEK

Médecin de l'Hôpital de Spandau

Ober Artz EHRHARDT

Clinique Gynécologique de Francfort

(Directeur Prof. Seitz)

Docteur WADEHN

Clinique médicale de Dantzig

(Directeur Prof. Van der Reiss)

A MES MAITRES

M. le Professeur CHAMPY
Professeur d'Histologie à la Faculté de Médecine

M. le Docteur BULLIARD
Chef du Laboratoire de la Clinique Gynécologique

MM. les Docteurs PRUVOST, TURPIN, BARIÉTY, BENDA,
DESPLATS, SOUPAULT, GIROD
Médecin et Chirurgiens des Hôpitaux

M. le Docteur J. RAVINA
Accoucheur des Hôpitaux

MM. les Docteur MIGNOT, DURAND, BORDET, OURY,
KOURILSKY, LONGJUMEAU, VIBERT, IMBERT, POUMEAU,
DOUAY, FRANTZ, LAPEYRE, OLIVIER.

A MES CONFERENCIERS

MOUNIER (*in memoriam*), LEIBOVICI, BASCH, BARIÉTY.

A MES AMIS

RACINE, SIGWALD, BOULEY, BROUET, MERKLEN, MULLER.

A MES COLLÈGUES DE LA CHARITÉ

A TOUS MES AMIS

INTRODUCTION

La découverte faite par ASCHHEIM de l'élimination urinaire de la folliculine et de l'hormone antéhypophysaire, au cours de l'évolution de la grossesse chez la femme a donné une ampleur considérable à la notion d'élimination urinaire des hormones sous des formes physiologiquement actives.

BUTENANDT, en cristallisant et en déterminant la composition chimique de la folliculine dans l'urine et dans les noyaux de palme a montré l'identité chimique des corps cristallisés obtenus à partir des hormones végétales et animales.

Les recherches de ROSENHEIM et KING, de BERNAL, sur la structure chimique de la cholestérine, celles de BUTENANDT, de MARRIAN, de COOK DOODS, ont précisé les rapports chimiques existant entre la cholestérine, la folliculine, la vitamine D et les carbures cancérigènes de synthèse et ont amené à rechercher les rapports existants entre certaines constitutions phénanthréniques et les phénomènes de néo-formation cellulaire.

L'étude des éliminations urinaires hormonales a donné des moyens permettant d'explorer la fonction ovarienne.

Le travail que nous apportons est, avant tout, histologique. A l'origine, notre étude était presque uniquement clinique. Le nombre des inconnues que nous avons rencontrées dans l'étude des conditions de l'élimination urinaire des hormones nous a peu à peu amené à reprendre les problèmes par leur base; peu à peu les circonstances nous ont amené à faire une étude presque uniquement physiologique.

Notre Maître, le Professeur Noël FIESSINGER, en nous donnant notre place d'interne en 1927, nous a orienté vers l'étude biologique.

Au début de notre internat, le Docteur BENSAUDE nous a dirigé vers la gynécologie médicale. Nous avons, sur ses conseils, été l'interne du Professeur J.-L. FAURE et du Docteur CHIRIÉ. C'est dans leur service que nous avons entrevu tout l'intérêt des recherches endocriniennes, dans ce chapitre de la pathologie situé à la limite de la médecine et de la chirurgie.

En 1931, le Professeur agrégé P. CHEVALLIER nous a convaincu de l'importance des études expérimentales. Il a éveillé chez nous l'esprit de la recherche. Il nous a montré tout l'intérêt de l'observation d'un fait exact. Il nous a appris à discuter une théorie en la dépouillant de ses hypothèses.

En juillet et août 1931, nous faisons un voyage d'étude en Angleterre. Nous avons constaté l'énorme importance donnée aux études biologiques dans l'enseignement des jeunes.

En 1932, le Professeur SERGENT, qui fut notre premier Maître en médecine, nous a montré toute la difficulté de l'observation exacte d'un fait clinique. Il nous a prouvé que l'observation médicale est souvent un guide à la recherche physiologique. Il nous a appris qu'un fait clinique bien observé a la valeur d'une expérience.

En 1932, nous avons abandonné notre internat pour faire un voyage d'étude en Allemagne. C'était pour nous l'occasion de nous familiariser avec l'étude des élimina-

tions urinaires hormonales dans leurs rapports avec la ménopause, sujet de thèse que nous avait donné notre Maître le Professeur FIESSINGER.

Nous avons d'abord travaillé avec EHRHARDT à Frankfurt. Il nous a appris à lire la réaction d'ASCHEIM ZONDEK.

En octobre 1932, le Professeur ASCHEIM nous a ouvert son Laboratoire à la clinique gynécologique de la Charité à Berlin. Dans un sujet aussi complexe que celui des hormones sexuelles femelles, il nous a démontré toute la nécessité d'une technique histologique rigoureuse et systématique. Il nous a donné le culte du fait expérimental exact.

En décembre 1932, le Professeur ZONDEK nous a permis de travailler dans son Laboratoire à Spandau. Nous nous y sommes familiarisés avec les principales méthodes d'extractions hormonales urinaires.

En janvier, nous avons, à Dantzig, travaillé avec WADEHN, dans le service du Professeur Van der REISS et précisé les techniques d'extraction de la folliculine.

En fin janvier 1933, nous avons passé quelques heures avec BUTENANDT, dans l'Institut qu'il dirige à l'Université de Göttingen. Nous avons pu y admirer les énormes moyens de travail donnés à ce savant de moins de 30 ans. Nous ne pouvons pas oublier les réflexions que cette visite nous a suggérées.

Notre séjour en Allemagne nous a fait vivre avec des médecins que nous avons vus occupés par leurs recherches expérimentales et cliniques. Au même âge, en France, nous sommes, avant tout, occupés par nos « questions ». Il est malheureux de lire et d'entendre dire que les jeunes médecins se sont éloignés de la recherche. Ce ne sont pas les jeunes, mais les circonstances qui ont changé. Nous n'avons pas trouvé à l'étranger une formation clinique égale à celle que nous donnent nos Patrons. En vivant loin d'eux, nous avons appris à les aimer encore plus.

Si la recherche scientifique redevenait l'élément nécessaire de l'ascension médicale, si la production scien-

tifique pouvait faire espérer l'obtention rapide de moyens de vivre et de produire, il est probable que bien des jeunes abandonneraient le bachotage des « questions » et s'orienteraient vers la recherche biologique à fin d'étude de la pathologie. Ce qui est notre but de médecin.

Depuis plus d'un an et demi, en dehors de notre service d'Hôpital, nous nous sommes consacrés exclusivement à l'assimilation de techniques multiples, dans le but de recherches sur les hormones sexuelles femelles à fin d'applications à la clinique. Si nous désirons avoir un jour d'importants moyens de travail, à notre regret, il nous faudra, pendant plusieurs années, abandonner presque totalement les problèmes que nous avons abordés.

Nous tenons à exprimer notre reconnaissance aux personnes qui ont contribué à notre formation technique, tout particulièrement à Freulein DRAMBURG et BÜTTNER, Assistantin du Laboratoire du Professeur ASCHHEIM, à Madame BACHELIER, attachée au Laboratoire du Professeur WINTREBERT. .

Dans la réalisation de nos travaux, M. MATET nous a apporté une collaboration très précieuse dans l'exécution d'extractions d'hormones dites antéhypophysaires, contenues dans l'urine; Mademoiselle ASSELIN, dans l'exécution des réactions hormonales.

A la Charité, dans le Laboratoire du Professeur FIESINGER, avec le personnel de l'Assistance et le personnel bénévole du service, nous avons pu monter plus de 2.000 lames.

Nous tenons particulièrement à remercier Mademoiselle TOISOUL de l'aide amicale qu'elle nous a apportée dans l'exécution de techniques histologiques parfois délicates. Nous avons eu également une aide importante de Mademoiselle NUGUES.

Lors de nos premières recherches, faites dans le Laboratoire du Professeur ASCHHEIM, à Berlin, nous avons été frappés par la fragilité des interprétations sur l'ensemble de ce problème complexe. L'intérêt du sujet, sa difficulté, nous ont, peu à peu, amenés à le reprendre par sa base.

Le Docteur PARAT, en dirigeant nos premières études cytologiques, le Professeur SIMONNET, en nous apportant toute sa haute compétence dans le problème délicat des extractions hormonales, le Professeur Agrégé VIGNES, en nous donnant l'appui de sa grande connaissance du sujet, notre Maître le Professeur FIESSINGER, en nous faisant sentir et la difficulté et l'intérêt des problèmes abordés, en nous prodiguant ses conseils toujours empreints d'arguments tirés de la pathologie générale, nous ont peu à peu amené aux interprétations que nous avons proposées dans cette thèse.

Nous avons été obligé de discuter des problèmes dont la complexité biologique entraîne à de grandes réserves quant à leur interprétation. La base de nos études a été les conditions d'apparition des mitoses de maturation de l'ovocyte, ce qui nous a amené à rechercher quelles étaient les conditions de prolifération du tissu embryonnaire.

L'ensemble de ce travail nous a permis d'apporter à la clinique quelques applications possibles, relatives à la fonction ovarienne. Pour préciser les éliminations hormonales urinaires de la ménopause, ce qui fut notre premier but, nous avons été amené à étudier les hormones (1).

(1) Notre thèse est une partie de notre mémoire sur les hormones sexuelles femelles, remis au concours de la Médaille d'Or de l'Internat (janvier 1934). Sur les conseils de notre Maître le Professeur Fiessinger, nous publierons un livre sur ce sujet au cours de cette année.

Les fonds de recherches de cette étude ont été fournis pour la plus grande part par nous-même, notre Maître le Professeur FIESSINGER y a contribué personnellement pour une part des travaux exécutés dans son Laboratoire. Le Laboratoire de recherches des Etablissements Byla nous a fourni une partie du matériel hormonal et une partie des animaux étudiés. Nous nous sommes nous-même procuré lapins et pigeons impubères. L'étendue des recherches histologiques entreprises nous a amené à prendre à nos frais une laborantine.

HISTORIQUE

DE LA NOTION DE LA FONCTION HORMONALE

La base de l'endocrinologie a été posée par CLAUDE BERNARD qui, le premier, a défini l'existence de sécrétions internes :

« Tous les liquides que nous avons examinés jusqu'ici étaient ce qu'on appelle des liquides excrétés ou sécrétés, c'est-à-dire des liquides préparés par des organes qui puisent dans le sang les éléments de leur sécrétion. Tous ces organes versaient au dehors du sang le produit de leur sécrétion. Mais il est une autre catégorie d'organes qui se rapproche des organes glandulaires, avec cette différence qu'étant dépourvus de conduits excréteurs, ils doivent déverser le produit de leur sécrétion dans le sang lui-même. C'est ce que nous avons désigné sous le nom de *sécrétions internes* pour les distinguer des sécrétions externes, dont les produits sont versés au dehors du sang.

« Je vous ai montré que le foie établissait en quelque sorte le passage, en ce qu'il présente les deux espèces de sécrétions : celle de la bile, qui est une sécrétion externe, et celle du sucre qui est une sécrétion interne. Les organes qui fournissent les sécrétions exclusivement internes sont la rate, le corps thyroïde, les capsules surrénales, les ganglions lymphatiques. »

En 1889-1891, à la suite de ses expériences sur les extraits testiculaires par la généralisation qu'il en fait

aux autres extraits d'organe, BROWN-SÉQUARD modifie l'idée primitive de sécrétion interne de CLAUDE BERNARD. Il admit que ces produits déversés dans le sang agissaient sur d'autres organes.

« Ces produits solubles spéciaux pénètrent dans le sang et viennent influencer, par l'intermédiaire de ce liquide, les autres cellules des éléments anatomiques de l'organisme. Il en résulte que les diverses cellules de l'économie sont ainsi rendues solidaires les unes des autres et par un mécanisme autre que par des actions du système nerveux. »

En 1902, BAYLISS et STARLING découvrent la sécrétine et apportent la première preuve expérimentale de l'existence d'un mécanisme régulateur chimique à distance par l'intermédiaire du torrent circulatoire.

« Le contact de l'acide avec l'épithélium duodénal y détermine la production d'un corps (sécrétine), qui est absorbé de ces cellules par le sang circulant, et ainsi entraîné jusqu'au pancréas où il agit comme un excitant spécifique des cellules pancréatiques provoquant la sécrétion du suc pancréatique proportionnellement à la quantité de sécrétine présente. »

Trois ans plus tard, STARLING, dans une série de conférences publiées en 1905 dans *The Lancet* sur les corréations chimiques des fonctions de l'organisme, donne la définition des hormones :

« Les messagers chimiques ou hormones de ὁρμαὶ « j'excite », comme on peut les appeler, doivent être transportés par le sang de l'organe où elles sont produites, à l'organe sur lequel elles agissent. Le besoin physiologique de l'organisme se renouvelant constamment détermine leur production répétée et leur circulation dans le corps. »

En 1912, HALLION dans une revue générale sur la fonction hormonale admettait, pour les hormones :

- 1°) l'existence d'une spécificité anatomique,
- 2°) l'absence de spécificité zoologique,
- 3°) la nécessité de la disparition rapide de l'organisme, qui évite la prolongation de leur effet.

Ces substances sont des excitants. *On peut dire qu'elles mettent en jeu l'irritabilité elle-même, mais l'irritabilité n'est pas définie!*

Elles ne sont par elles-mêmes ni créatrices ni réparatrices d'énergie. Elles ne font que modifier en diverses manières le travail cellulaire, aussi conçoit-on que leurs effets puissent être hors de proportion avec leurs qualités.

GLEY, dans ses quatre leçons sur les sécrétions internes, précise, en 1920, les conditions de l'étude d'une fonction hormonale. Poussant plus loin la séparation déjà admise par STARLING de deux grands groupes dans les fonctions hormonales, il sépare dans les hormones les substances ayant une action morphogène et les dénomme « harmozones ».

Surtout GLEY précise les critères qui permettent d'admettre l'existence d'une fonction hormonale : l'existence d'une glande endocrine.

DÉFINITION

DE L'EXISTENCE D'UNE FONCTION HORMONALE

Pour pouvoir admettre une fonction de sécrétion interne, il est nécessaire, à défaut de la *preuve chimique et de la double preuve physiologique que les phénomènes de déficit constatés à la suite de l'extirpation d'un organe donné réalisent un syndrome parfaitement caractérisé*, et il est nécessaire que l'administration régulière d'extrait de cet organe et de ce seul extrait, ou la greffe ou la transplatation atténue ou fasse disparaître ce syndrome. La concordance constante de ces deux séries de faits est suffisamment probante.

CRITÉRIUM D'EXISTENCE D'UNE GLANDE ENDOCRINE

1°) *Les glandes sans conduit excréteur sont pénétrées par de nombreux vaisseaux sanguins, et leurs éléments cellulaires sont ordonnés par rapport aux vaisseaux efférents.*

2°) *On doit pouvoir décéler chimiquement dans le sang veineux de ces organes, un produit spécifique.*

3°) *Le sang veineux de ces organes doit posséder des propriétés physiologiques qui se manifestent quand on l'injecte en quantité suffisante à un autre animal.*

On peut dire que toutes les généralisations données par HALLION ou par GLEY ont été discutées, et qu'aucun de ces critères n'est universellement admis.

Dans la plupart des recherches sur les hormones, les auteurs qui ont précisé l'existence d'une fonction hormonale ont fait d'abord une étude soigneuse des phénomènes de déficit créés par la disparition de l'organe dont ils voulaient définir la fonction hormonale.

Les processus de déficit étant établis, ils ont essayé de faire disparaître le syndrome observé par l'administration d'extraits de cet organe.

C'est la base même des travaux d'ALLEN et DOISY dans la poursuite des recherches qu'ils ont entreprises pour mettre en évidence « l'hormone ovarienne », de ceux de CORNER et ALLEN W., pour la définition de l'existence de l'hormone du corps jaune la « progestine ». A la base même de ces études, il y a une notion fondamentale qui est celle de la spécificité tissulaire, d'une sécrétion endocrinienne.

Cette notion a été particulièrement combattue par CHAMPY. On peut admettre avec lui, qu'il n'y a pas de spécificité tissulaire des sécrétions hormonales. Chez la femme enceinte, l'élimination de la folliculine persiste massive en l'absence de l'ovaire.

Si on prend les divers critères définissant une glande à sécrétion interne, l'embarras devient grand.

La preuve morphologique de l'organisation vasculaire a été très discutée, et s'il est de règle de constater la présence d'une organisation vasculaire importante des tissus endocriniens, il est certain que ce n'est pas sur cette morphologie qu'on a le droit d'attribuer à un organe une fonction de sécrétion interne. Aussi, tous les efforts ont-ils été faits pour déceler chimiquement dans le sang veineux le produit spécifique de leur sécrétion, ou à son défaut, montrer que le sang veineux de ces organes possède les propriétés physiologiques spéciales, quand on l'injecte en quantité suffisante. C'est la base des belles expériences de *TOURNADE* sur les anastomoses surrénalo-jugulaires.

La preuve de l'élimination urinaire d'hormones ayant conservé leur activité physiologique, est venue, dans cette question, jeter un trouble particulièrement important. Elle renversait la notion classique qui admettait qu'une hormone après avoir agi devait rapidement disparaître pour éviter la prolongation de ses effets. Les recherches des hormones dans le sang prouvent que celles-ci existent aussi bien dans le sang artériel que dans le sang veineux (*LOEWE*), qu'elles sont éliminées par le rein (*LOEWE*, *ASCHEIM*).

L'absence de spécificité zoologique s'est trouvée étendue du règne animal au règne végétal par la preuve de l'identité chimique de la folliculine cristallisée humaine et végétale (*BUTENANDT*).

Les recherches sur la chimie des hormones a permis de les rapprocher des vitamines. La suppression de l'œstrus dans l'avitaminose D (*SMITH*), sont des transitions impressionnantes de fonctions quand on sait la parenté chimique de la folliculine et de la vitamine D (*ROSENHEIM*, *KING*, *BERNAL*, *BUTENANDT*, *WIELAND*).

Si, pour apporter une précision plus grande, on prend comme critère de la fonction hormonale la seule existence d'un effet physiologique constant déterminé par un corps de constitution chimique déterminée, c'est renverser le problème. Nous verrons que cette réserve est cependant nécessaire. Elle est bien mise en lumière par

les différences d'activité physiologique de l'hydrate de folliculine $C^{18}H^{24}O^3$ et de la folliculine normale $C^{18}H^{22}O^2$ sur l'ouverture du vagin du rat, et de leur action sur les animaux castrés.

Malgré toutes les objections qui ont été faites à cette méthode, nous suivrons, dans notre étude, les conditions posées dans la définition d'une fonction hormonale, par le Professeur GLEY :

1°) d'abord préciser les phénomènes de déficit liés à la disparition d'un tissu ou d'un organe;

2°) en étudier les moyens de remplacement par des extraits de cet organe.

C'est cette marche qui a été suivie dans la découverte de la folliculine par ALLEN E. et DOISY, de l'hormone lutéinique par CORNER et ALLEN W.

L'étude des hormones antéhypophysaires, en raison de l'impossibilité qu'il y avait à préparer en grand nombre des animaux hypophysectomisés, a fait utiliser des moyens différents et qui consistaient à provoquer chez l'animal impubère les modifications liées sur cet organisme à une surcharge d'hormone antéhypophysaire, ce que l'on pouvait provoquer par implantation de tissu antéhypophysaire. Le mécanisme de l'effet observé peut être très variable. Ici la réaction est additive; le résultat obtenu peut être :

1°) directement dépendant du produit implanté ou injecté,

2°) secondaire à une excitation de la fonction antéhypophysaire de l'animal en expérience,

3°) le résultat d'une action associée de l'hormone antéhypophysaire normalement en circulation dans l'animal en expérience avec le produit injecté.

Des généralisations hâtives considérées comme démontrées, font que la question des hormones antéhypophysaires est un chapitre des plus troubles de la physiologie endocrinienne.

FOLLICULINE ET HORMONES SEXUELLES

Deux organismes dans l'ovaire possèdent une fonction endocrinienne très franchement différenciée.

Le follicule en développement,

Le corps jaune jeune.

De 1898 à 1903, le corps jaune a été considéré par excellence comme la glande à sécrétion interne de l'ovaire.

En 1923, la découverte de l'hormone folliculaire, par ALLEN et DOISY, a déplacé la vogue du corps jaune à la faveur du follicule.

En 1929, CORNER et ALLEN W. isolaient l'hormone lutéinique et apportaient la preuve de la valeur des objections faites par COURRIER aux travaux d'ALLEN et DOISY, qui considéraient la folliculine comme étant la seule hormone ovarienne.

En 1927, ZONDEK et ASCHHEIM apportaient un test pratique de l'étude des hormones antéhypophysaires et faisaient de l'hypophyse le « moteur de la fonction sexuelle ».

Recherches relatives à la fonction ovarienne.

C'est PRENANT qui, en 1898, semble avoir été un des premiers à considérer le corps jaune comme étant un organe à sécrétion interne.

En 1900, HALBAN montrait que chez la femelle co-

baye impubère et castrée, on pouvait faire apparaître la puberté à une date normale par greffe ovarienne.

On avait ainsi la preuve que l'ovaire était un organe de sécrétion interne, et qu'il réglait la puberté et les fonctions de l'appareil génital.

La fonction du corps jaune.

FRAENKEL, de 1903 à 1910, apportait toute une série de recherches qui montraient les rapports de la grossesse et du corps jaune, la castration ou l'ablation des corps jaunes déterminant l'avortement.

LOEB, en 1907, montrait sur le cobaye que le corps jaune avait une action active sur l'utérus; en produisant une lésion de la muqueuse utérine par un corps étranger, il provoquait, en période d'activité du corps jaune, une réaction déciduale de la muqueuse utérine. (Déciduome Expérimental.)

BOUIN et ANCEL, à partir de 1910, apportaient toute une série de faits très précis sur la physiologie du corps jaune.

Chez le lapin, l'ovulation ne se produit qu'après le coït. Si le coït est fait avec un animal à canaux déférents liés, on aura ainsi la formation d'un corps jaune formé en l'absence de grossesse.

Au moment du coït, la muqueuse utérine est constituée par des bourrelets saillants et dont le bord est régulier, mais la muqueuse reste peu développée. Quand le corps jaune est formé, la muqueuse se développe considérablement, les bourrelets saillants sont déchiquetés en une « dentelle » muqueuse.

Cet effet ne se produit pas après castration ou destruction du corps jaune au thermocautère. On avait ainsi la preuve de l'action endocrinienne du corps jaune.

Ces expériences eurent un retentissement considérable et amenèrent à considérer le corps jaune comme la glande fondamentale de l'ovaire.

Les Thèses de M. MULON, de MOULONGUET, 1923, font du corps jaune la glande à sécrétion interne de l'ovaire.

La fonction du follicule (Pl. I).

La notion d'un rapport entre la maturation folliculaire et les phénomènes du rut a été vue depuis fort longtemps, mais l'interprétation qu'on en avait donnée avait surtout fait jouer une compression des filets nerveux par le follicule mûr.

Aucun fait expérimental très probant n'avait été obtenu avec le follicule ou le liquide folliculaire. La structure endocrinienne du follicule était peu évidente, comparée à celle du corps jaune.

BOUIN et ANCEL, qui avaient émis pour le testicule l'hypothèse d'une fonction endocrine pour le tissu interstitiel, avaient émis une même hypothèse pour le tissu interstitiel de l'ovaire différencié aux dépens des follicules atrétiques et lui attribuaient une fonction endocrine.

C'est en 1917 que STOCKARD et PAPANICOLAOU, étudiant le rythme vaginal du cobaye, eurent l'idée de faire des frottis des cellules contenues dans la cavité vaginale et montraient que la période de rut liée à la maturation des follicules s'accompagnait de la présence de cellules kératinisées dans la cavité vaginale.

En 1922, LONG et EVANS, sur le rat, ALLEN sur la souris, montraient la périodicité du cycle vaginal. Nous en résumerons les quatre périodes.

1° *L'œstrus* ou rut coïncide avec la maturation folliculaire complète et l'ovulation. On trouve dans le vagin à l'état pur des cellules cornées anuclées kératinisées sans mucus. Cette période dure de 1 à 9 jours. L'examen des ovaires montre des follicules à cavité distendue ou des corps jaunes récemment formés (voir pl. 1).

2° *Le métœstrus* caractérisé par l'apparition brutale des polynucléaires au milieu des cellules kératinisées durant un jour. Dans l'ovaire, on trouve des

corps jaunes actifs et pas de follicules en développement.

3° *Le diœstrus* caractérisé par l'apparition de mucus, la disparition des cellules kératinisées, la persistance des leucocytes, qui tendent à devenir moins nombreux. Cette période dure de 3 à 9 jours en moyenne, mais il n'y a aucune régularité absolue.

Dans l'ovaire, on trouve des corps jaunes dont les affinités tinctoriales varient; ils tendent à se colorer plus intensément par les couleurs acides (éosine). Vers la fin de cette période, on trouve dans l'ovaire des follicules en développement.

4° *Le proœstrus* correspond à la période de développement folliculaire rapide, on sait que le développement du follicule, d'abord lent, s'accroît subitement, dans les heures qui précèdent l'ovulation.

Dans le vagin, le mucus et les polynucléaires disparaissent, on ne trouve plus que des plages de cellules nucléées constituées par des cellules épithéliales à noyau central ou surtout par des muqueuses desquamées dont le protoplasme est aréolaire et le noyau dégénératif à une des extrémités de la cellule.

Cette période est très courte et ne dure que quelques heures.

Dans l'ovaire, on trouve des follicules distendus en maturation avancée.

La maturation et l'ovulation surviennent dans les premières heures ou dans les premiers jours de l'œstrus.

La kératinisation vaginale complète étant alors constante.

Le cycle vaginal peut se produire sans qu'il y ait rupture folliculaire (ALLEN). Le diœstrus et le proœstrus sont semblables. L'œstrus est en général un peu plus long. Dans les follicules atrétiques, dont la granulosa dégénère, on trouve des ovocytes qui peuvent se diviser.

En note, dans leur mémoire, ALLEN et LONG et EVANS notaient qu'après castration l'œstrus disparaissait. On pouvait donc relier la maturation folliculaire et l'apparition de l'œstrus.

FRANK, en 1922, publiait, dans une courte note, les résultats d'expériences faites en 1917 et que les circonstances lui avaient fait abandonner. Injectant 2 cm³ de liquide folliculaire à des lapines vierges pendant dix jours, il avait constaté l'existence d'une hypertrophie marquée de l'utérus.

ALLEN et DOISY, en septembre 1923, publiaient une note préliminaire : « An Ovarian Hormone Preliminary report on its localisation extraction partial purification and action on test animals », dans le Journ. Amer. Med. Assoc. Sur des souris et des rats castrés depuis une semaine, recevant 3 injections de liquide folliculaire, ils ont observé 48 heures après l'apparition de l'œstrus.

Œstrus complet comme cela était précisé par l'examen microscopique des frottis vaginaux. L'extraction du liquide folliculaire avait permis de constater que l'hormone était thermostable, soluble dans l'éther et résistait aux alcalis et pouvait être extraite de ses solutions aqueuses par l'acétone ou l'éther.

Sur les animaux, cette hormone avait une action très précise et on pouvait résumer ainsi :

- 1° Chez les animaux castrés elle détermine l'œstrus;
- 2° L'acceptation du mâle chez les castrats;
- 3° Chez les animaux impubères, elle détermine la puberté précoce;
- 4° Les extraits ovariens commerciaux essayés avec la même technique se sont montrés sans effet;
- 5° Cette hormone est produite sous l'influence de l'ovule en développement par les cellules folliculaires. Elle est probablement produite dans les ovaires quand les ovules mûrissent et est probablement commune à tous les animaux femelles.

Si, du point de vue chimique, les auteurs n'apportaient pas des faits nouveaux importants, le dosage biologique qu'ils définissaient devait être l'origine de travaux dont l'importance est considérable.

Des expériences similaires sont faites en France par SEABORN et CHAMPY qui publient, en fin 1923, des résultats d'injection du liquide folliculaire à des lapines. Ils ont constaté qu'après injection les lapines acceptent le mâle.

En France, COURRIER est le premier à reproduire les recherches d'injections du liquide folliculaire chez la souris castrée.

Le test d'ALLEN DOISY permettant une étude facile de l'action de l'hormone folliculaire, de multiples publications surgissent.

L'unité rat et l'unité souris est définie la quantité minimum de produit nécessaire à déterminer l'œstrus chez l'animal castré.

Tous les auteurs qui étudient la question injectent du liquide folliculaire et arrivent à la notion que le liquide folliculaire est l'agent déterminant de l'œstrus.

Avec ZONDEK, beaucoup d'auteurs admettent que la résorption par la séreuse péritonéale des quelques unités de folliculine contenues dans le liquide folliculaire, suffit à assurer les transformations du cycle sexuel chez la femme.

ALLEN, généralisant ses recherches, en arrive à la notion d'une hormone ovarienne unique, entraînant avec lui la majeure partie de l'école américaine.

En France, COURRIER n'ayant pu reproduire par injection de folliculine les processus observés par BOUIN chez le lapin, durant la période d'activité du corps jaune, paraît être un des premiers à s'opposer à cette théorie uniciste, et réclamait pour le corps jaune une fonction hormonale propre.

En 1927, BRAMBELL, PARKES et FIELDING apportaient un résultat expérimental qui se trouvait être en contradiction avec l'ensemble des publications sur les relations de la maturation folliculaire et de l'œstrus. Ayant radiothérapé des souris adultes et ayant ainsi supprimé tout développement folliculaire, les auteurs avaient constaté la persistance de l'œstrus et concluent que la

maturation folliculaire n'était pas un élément nécessaire à l'apparition du rut.

Ces expériences ne pouvant être généralisées à tous les animaux laissèrent en suspens la question des rapports de la maturation folliculaire et de l'œstrus chez les rongeurs.

En 1931, ZONDEK, dans son traité, en arrivait à conclure sur ces expériences de radiothérapie qu'il n'y avait « aucun parallélisme entre les lésions anatomiques de l'ovaire et ses troubles fonctionnels ».

Hormones du corps jaune (Pl. I, fig. 4).

En 1928, CORNER, reprenant les expériences de BOUIN sur la formation du corps jaune chez le lapin, prouvait, en 1929, l'existence de l'hormone lutéinique, dans un article intitulé « Production of a spécial uterine réaction » (progestational proliferation) by extracts of the corpus Luteum ». Par extraction de tissu de corps jaune de truie, il avait pu reproduire les modifications progestatives liées à l'activité du corps jaune chez la lapine castrée immédiatement après le coït; et, même, il avait pu prolonger l'évolution normale de la gravidité chez des lapines castrées. CORNER apportait la preuve de l'exactitude des réserves faites par COURRIER aux généralisations d'ALLEN. Ces recherches étaient reprises par HISAW, FEVOLD et LÉONARD. Ce premier auteur, dès 1925, avait décrit un test d'activité du corps jaune : la mobilisation de la symphyse pubienne par injection d'extrait lutéinique. Les extractions d'hormones du corps jaune sont restées des techniques délicates; malgré tout leur intérêt, elles n'ont pas entraîné d'applications pratiques immédiates importantes. Ces recherches sur le corps jaune étaient un peu effacées par l'importance prise par la réaction d'ASCHHEIM ZONDEK.

Les hormones antéhypophysaires (Pl. II, fig. 7, 8).

En février 1926, ZONDEK publiait, dans une courte note, dans le « Deutsche Medizinische Wochenschrift »,

l'existence d'une relation entre l'hypophyse et l'ovaire, constatée à la suite d'implantation de diverses glandes endocrines à la souris impubère. En février 1927, il publiait, avec ASCHHEIM une étude complète du test qui leur permettait de préciser les rapports de l'hormone antehypophysaire et de l'ovaire. Ce travail était le résultat d'une étroite collaboration où ZONDEK apportait son activité vibrante et son esprit imaginaire et ASCHHEIM, l'énorme maîtrise d'un esprit précis, systématique, doublé d'un technicien admirable.

L'existence d'un rapport entre l'hypophyse et les glandes génitales n'était pas un fait nouveau. CUSHING semble avoir été, en 1910, un des premiers à la préciser expérimentalement; dans ses expériences d'hypophysectomie, il avait constaté la dégénérescence et l'absence de formation des spermatozoïdes.

Les expériences de CAMUS et ROUSSY, en France, en 1913, limitaient la fonction de l'antéhypophyse. Ces auteurs faisaient ressortir l'importance des lésions tubérisées associées comme cause de l'adiposité observée après hypophysectomie et posaient les bases de l'immense problème des rapports des hormones hypophysaires avec le système nerveux central.

Les travaux d'EVANS sur l'hormone antehypophysaire, publiés en 1921, montraient la possibilité de produire expérimentalement des rats géants par injection d'un extrait antehypophysaire alcalin. Fait important, le cycle génital de ces animaux, suivi par la méthode toute nouvelle alors des frottis vaginaux, montrait des périodes d'activité espacées, des corps jaunes nombreux étaient trouvés dans les ovaires. EVANS avait interprété ces faits comme secondaires à l'action de la croissance somatique.

SMITH, dont les importants travaux sur l'hypophysectomie des tétards avaient prouvé les rapports du corps thyroïde et de l'hypophyse, avait, en 1926, quelques mois après ZONDEK, noté une accélération du développement du système génital femelle par des homeotrans-

plants antehypophysaires (Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., novembre 1926).

Jusqu'en 1927, on peut dire que les études sur l'antehypophyse, en raison des énormes difficultés présentées par les recherches sur l'hypophysectomie, étaient restées le domaine limité de quelques spécialistes. Le test de ZONDEK et ASCHHEIM apportait une technique relativement simple à cette étude. Das Hormon des Hypophysenvorderlappen. Als test objekt und Nachweiss des Hormon (Klinische Wochenschrift, 5 fév. 1927). Ces deux auteurs montraient que, par implantation d'un fragment d'antehypophyse de bovidés, aussi bien de mâles que de femelles, à une souris femelle de 7 gr., on pouvait précocement déclancher la puberté avec entrée en fonction de l'ovaire. En 70 heures, on obtient un effet de maturation folliculaire; en 100 heures, la formation lutéinique peut survenir, l'ovulation se produire. La figure 10 représente un ovocyte contenu dans la trompe. L'ovocyte est en mitose de maturation. *Le noyau des ovocytes contenus dans l'ovaire n'a pas été figuré ni sur les figures relatives aux follicules, ni sur celles relatives aux corps jaunes.*

L'hypophyse est inactive en implantation chez l'animal castré. L'effet utérin observé est donc secondaire à la maturation folliculaire précoce accompagnée de l'œstrus.

ZONDEK conclut l'article sur une phrase qui a fait fortune : « L'hypophyse est le moteur de la fonction sexuelle », et ajoute : « Nous avons apporté la preuve que l'hypophyse excite la sécrétion d'une glande à sécrétion interne, comme agent capable d'accélérer le développement du système génital. » Ils apportent la preuve que l'hormone injectée provoque l'œstrus par l'intermédiaire de l'ovaire; chez l'animal castré, l'implantation hypophysaire est inactive.

Tout l'intérêt des faits apportés par ASCHHEIM et par ZONDEK résidait dans la facilité relative d'emploi du test qu'ils proposaient pour étudier la fonction antehypophy-

saire. ZONDEK et ASCHEIM ont d'emblée orienté leurs recherches vers l'*excitation de la fonction endocrinienne du follicule et du corps jaune*.

En juillet 1927, ASCHEIM et ZONDEK publient une courte note dans laquelle ils montrent l'extrême importance de l'élimination de la folliculine dans les urines de la femme enceinte et d'hormone antéhypophysaire titrée par injection d'urine à la souris impubère et proposaient ce test comme moyen de diagnostic de la grossesse. ZONDEK, dans un article précédant celui qui était écrit en collaboration avec ASCHEIM, intitulé : *Ei und Hormone*, faisait une attaque sévère de la notion de sécrétion interne par l'ovocyte.

Il faut noter que LOEWE, quelques mois auparavant, avait découvert l'élimination de la folliculine dans les urines de la femme normale. En France, BROUHA, HINGLAIS et SIMONNET apportaient une modification technique intéressante à la réaction d'ASCHEIM ZONDEK, en utilisant le souriceau mâle à la place du souriceau femelle. C'est vers l'intérêt énorme de l'application de ces tests à la clinique humaine que se tournèrent d'abord les principales recherches; elles centraient les études sur les conditions de la formation du corps jaune dont la présence dans l'ovaire de souris impubère après injection d'urine permettait d'affirmer le diagnostic de grossesse.

L'injection de 3 cm³ d'urine en 6 injections de 0 cm³ 5, provoquait, à la centième heure, la puberté précoce, caractérisée par la formation de corps jaunes et de points hémorragiques. La présence de corps jaunes ou de points hémorragiques pouvait être considérée comme spécifique de la grossesse. On pouvait observer une réaction caractérisée seulement par le développement folliculaire, qui n'était pas spécifique de la grossesse. On trouvait cette réaction dans des cas de femmes atteintes de troubles menstruels ou plus particulièrement chez des femmes atteintes de cancer des voies génitales, ou simplement ménopausiques. ZONDEK montrait, que la précipitation des urines par l'alcool, avec dissolution du pré-

cipité dans l'eau, permettait une concentration de cette hormone.

Ces faits amenaient ZONDEK et ASCHHEIM à admettre l'existence de deux hormones :

une liée à la maturation folliculaire,

une liée à la formation des corps jaunes, celle-ci étant spécifique de l'état de grossesse.

Ces deux auteurs ayant cessé leur travail en collaboration, une différence qui nous est apparue capitale allait surgir dans les définitions données par chacun d'eux. ASCHHEIM et ZONDEK admettaient l'un et l'autre l'identité des hormones antéhypophysaires contenues dans l'hypophyse et des hormones dites antéhypophysaires trouvées dans l'urine, sans émettre de réserves quant à la possibilité d'une modification par le rein, des hormones éliminées dans les urines. Il y avait surtout une contradiction fondamentale dans la définition histologique des réactions observées.

ZONDEK, en 1931, publiait son livre sur les hormones de l'ovaire et de l'hypophyse. Il n'avait pour base que ses extraits urinaires. Il n'avait pas étudié leur action chez les animaux hypophysectomisés. Il n'avait pas pu, par extraction d'hormone antéhypophysaire, apporter la preuve de ses hypothèses. ZONDEK donnait comme démontrée l'existence d'une hormone de maturation folliculaire, Prolan A, d'une hormone de lutéinisation, Prolan B.

ZONDEK admet que l'injection d'urine peut déterminer sur la souris impubère 3 effets différents, caractéristiques de 3 réactions (Die Hormone, p. 128).

La réaction I est caractérisée par la maturation folliculaire, L'OVULATION, l'apparition de l'œstrus. Le follicule grandit, il se forme une cavité avec cumulus oophorus, le follicule mûrit et éclate, l'ovule passe dans la trompe.

La réaction II. — Points hémorragiques. Dans un ovaire hyperhémique, on trouve une hémorragie dans un follicule qui est, en général, en voie de lutéinisation.

La réaction III. — Lutéinisation, formation de corps jaunes atrétiques; sous l'influence de l'hypophyse, les cellules thécales et les cellules de la granulosa se lutéinisent.

La réaction I est la réaction du Prolan A,
La réaction III est la réaction du Prolan B.

Etudiant l'ovulation, ZONDEK donne (Die Hormone, page 137) des images d'ovulation observée chez le rat après action du « Prolan A ». Il a pu compter jusqu'à 3 œufs dans une trompe chez le rat. L'ovaire correspondant à cette observation n'est pas publié. Il n'est pas dit qu'une étude en série complète en ait été faite. Une telle observation ne permettait pas de conclure à l'absence de corps jaunes formés dans l'ovaire.

Le « Prolan B » aurait, d'après ZONDEK, la propriété de former le corps jaune après l'ovulation. ZONDEK n'a apporté aucune expérience d'action successive du Prolan A et du Prolan B. Il a simplement montré que le Prolan A, en injections prolongées, donnait l'œstrus continu avec follicules distendus et qu'après action prolongée du « Prolan B », l'ovaire était uniquement formé par des corps jaunes adultes. Il prétend (page 174), avoir obtenu le Prolan B à l'état pur dans les urines. Aucune étude des actions minimales de cette hormone n'est donnée.

ASCHHEIM, au Congrès de Gynécologie de Wiesbaden la même année, en 1931, confirmait qu'il existait dans les urines de femmes ménopausiques ou atteintes de cancer de l'utérus un produit qui, à des doses d'extrait correspondant à 12 ou 15 cm³ d'urine provoquait seulement la maturation folliculaire. Par injection ultérieure d'un extrait antehypophysaire alcalin, après traitement

prolongé des hypophyses par l'éther, on pouvait provoquer *l'ovulation et la formation du corps jaune*. C'était pour lui l'action de l'hormone de lutéinisation sur le follicule mûr.

A Frankfurt, en juillet 1932, EHRHARDT, qui avait travaillé avec ZONDEK, nous avait appris, comme définition des réactions I, II et III, les définitions de ZONDEK.

A notre arrivée à Berlin, en octobre 1932, ASCHHEIM nous communiquait le compte rendu de ses expériences publiées en 1931. Nous étions bien étonnés de voir que sur un point fondamental : la définition même de l'action de leurs hormones, ASCHHEIM et ZONDEK étaient d'avis différents.

ASCHHEIM, injectant de l'hormone de maturation, avait fait développer des follicules, puis injectant un extrait antehypophysaire où il *admettait la seule présence de l'hormone de lutéinisation*, il provoquait l'ovulation et la formation de corps jaune.

Il y avait, dans cette opposition, un point qui nous a semblée capital. Le hasard de notre première implantation d'organe, faite le 13 octobre 1932, nous a amené à réfléchir. Dans un ovaire possédant un corps jaune récemment formé, où l'ovulation s'était produite, l'ovule ayant été retrouvé dans la trompe, nous constatons que celui-ci avait fait ses mitoses de maturation.

Les contradictions existant entre les définitions données par ASCHHEIM et par ZONDEK nous amenaient à discuter longuement le livre de ZONDEK, à admettre que le Prolan A était une forme d'élimination urinaire de l'hormone antéhypophysaire et à admettre, avec COURRIER que l'hormone antéhypophysaire à action génitale était unique et provoquait, à la fois, le développement folliculaire, l'ovulation, suivie de la formation du corps jaune.

En février 1933, revoyant les préparations que nous avions exécutées dans le laboratoire du Professeur ASCHHEIM, nous observions que dans les follicules en transformation lutéinique, le ovocytes étaient toujours en mitose au moment de la transformation lutéinique,

même en l'absence de l'ovulation. Nous publions ce fait à la Société anatomique en mars 1933 et admettions avec ASCHHEIM l'existence d'une hormone urinaire produisant seulement le développement folliculaire et faisons de celle-ci une forme d'élimination de l'hormone anté-hypophysaire (voir pl. 7).

Nous notions les contradictions données par les définitions de leurs réactions par ZONDEK et ASCHHEIM.

Au début de 1933, ASCHHEIM publiait son livre sur le diagnostic de la grossesse et ZONDEK, le 3 juin 1933, dans un article intitulé « Rückbildung der Durch Prolan erzeugten ovarialveränderungen ». Donnant pour définition des réactions :

RÉACTION I. — *Maturation folliculaire et apparition de l'œstrus* (Pl. VIII, fig. 26, 27).

RÉACTION II. — *Hémorragie dans les follicules développés* (Points hémorragiques) (Pl. VII, fig. 20).

RÉACTION III. — *Formation de corps jaunes* (Pl. VII, fig. 20).

Pour la réaction I, le mot « ovulation » a été supprimé.

On peut donc résumer les actions de l'antehypophyse sur l'ovaire de souris impubère par trois réactions :

1° Maturation folliculaire sans ovulation (voir pl. 8) ;

2° Maturation folliculaire avec points hémorragiques (voir pl. 7) ;

3° Formation du corps jaune, avec ou sans ovulation. Si on admet, comme le pense ASCHHEIM, que l'hormone lutéinique provoque l'ovulation et la formation de corps jaune, il est difficile de rendre compte de la formation du corps jaune en l'absence de l'ovulation, effet le plus habituellement observé après injection d'urine de femme enceinte à la souris impubère.

Les Prolans.

Les idées généralisées par ZONDEK et par ASCHHEIM de l'existence de 2 hormones antehypophysaires à action génitale ont été accueillies de façon variable.

Dans les pays de langue allemande, la notion de Prolan A et de Prolan B est très généralement admise. On a essayé de topographier aux cellules hypophysaires la sécrétion de l'une de ces deux hormones sans résultats précis (KRAUS). On a généralement retrouvé dans les urines une hormone produisant seulement la maturation folliculaire et une ayant un effet de lutéinisation (KNAUS). La notion d'une hypersecrétion antehypophysaire, considérée comme étant à l'origine des hormones de la grossesse, est discutée par PHILIPP en 1930. Il montre que l'implantation de 3 hypophyses de grossesse prélevées au cours d'autopsies s'est révélée sans effet sur la souris impubère; le placenta, par contre, donne à l'implantation une réaction positive. Ce fait d'apparence paradoxal, est vérifié par plusieurs auteurs, admis par ZONDEK, qui en arrive à la conclusion que l'antehypophyse est le siège d'une hypersecrétion telle, pendant la grossesse, que l'hormone n'existe pas dans le tissu hypophysaire. PHILIPP pense que le placenta, le trophoblast sécrète les hormones trouvées dans l'urine de la femme enceinte.

ASCHHEIM a montré, en 1928, l'élimination d'hormone antehypophysaire, au cours de l'évolution de la mole hydatiforme, de même, au cours de l'évolution des chorioépithéliomes, aussi bien chez la femme que chez l'homme, posant un nouveau problème sur les tumeurs du type embryonnaire.

Les généralisations données par ZONDEK sur les rapports de la fonction sexuelle femelle et le l'hypophyse ont été accueillies dans les pays latins et anglo-saxons de façons diverses.

BROUHA, SIMONNET et HINGLAIS ont été des premiers en France à reprendre les travaux d'ASCHHEIM et de ZONDEK.

CHAMPY, COURRIER, ARON s'élevaient contre la pluralité des hormones antehypophysaires à action génitale.

Dans les pays de langue anglaise, la découverte d'ASCHHEIM, la généralisation de ZONDEK ont été très discutées.

SMITH, poursuivant ses travaux, met au point une technique d'hypophysectomie chez le rat qui lui permet de donner des bases solides au syndrome secondaire d'hypophysectomie sans lésions nerveuses associées.

EVANS, très avancé dans l'étude des hormones antehypophysaires, paraît avoir été un des premiers à ne pas admettre l'identité des hormones urinaires trouvées dans la grossesse et des hormones trouvées dans l'hypophyse.

COLLIP, poursuivant ses recherches sur le placenta, tend à admettre que cet organe est l'origine des hormones trouvées dans l'urine de la femme enceinte.

Les recherches de ZONDEK et d'ASCHHEIM ont apporté la preuve de la sécrétion de folliculine par le follicule en développement, ainsi que l'action excito-sécrétrice de l'hormone antehypophysaire sur l'ovaire.

Etat actuel des problèmes relatifs à la fonction de la folliculine dans ses rapports avec les hormones lutéiniques et les hypophysaires

Les hormones lutéiniques sont restées le domaine de quelques spécialistes. COURRIER admet l'existence d'un antagonisme entre folliculine et lutéine. HISAW FEVOLD, LÉONARD ont pu pousser la séparation des hormones lutéiniques et montrer l'existence d'une hormone produisant le relâchement de la symphyse du cobaye, d'une hormone produisant les états progestatifs chez le lapin castré, d'une hormone produisant la mucification du vagin du rat. CLAUBERG, en Allemagne, publie un livre sur les hormones sexuelles femelles où il résume ses recherches sur le corps jaune et montre l'intérêt d'uti-

lisation du lapin impubère de 600 gr. comme test de l'hormone lutéinique active sur l'utérus. COURRIER a montré qu'une grande quantité de folliculine empêche l'apparition des réactions utérines pseudogestatives du lapin. HISAW a montré qu'une certaine quantité de folliculine était cependant nécessaire à leur apparition.

Les hormones antéhypophysaires.

Une nouvelle technique sur l'extraction des hormones à partir de l'urine a été publiée par FUNK, KATZMANN et DOISY. Ils arrivent à des produits ayant une activité de l'ordre du γ (1) chez la souris impubère.

EVANS, qui semble avoir été un des premiers à apporter des arguments importants contre l'identité des hormones antéhypophysaires urinaires et tissulaires, commence l'étude des produits urinaires chez les animaux hypophysectomisés. Avec des résultats variables, les publications se succèdent. COLLIP et SEYLE étudient les hormones placentaires chez le rat hypophysectomisé. SMITH, FEVOLD apportent, en fin 1933, des résultats contredisant ceux d'EVANS.

Le Professeur ROUSSY, dans un mémoire intitulé le *Tuber cinereum* et son rôle dans les principales fonctions du métabolisme, montre tout l'intérêt des rapports de la fonction hypophysaire et du tuber. L'archaeothalamus apparaît comme le centre supérieur régulateur des métabolismes généraux et spéciaux. Il précise les rapports du système nerveux et de la fonction génitale.

EVANS, faisant une revue générale de la position actuelle de la question des hormones antéhypophysaires, montre l'importance capitale de l'hypophysectomie comme base d'étude. Il confirme ses travaux poursuivis depuis près de 10 ans sur les hormones de l'hypophyse. Il admet une hormone de croissance n'agissant pas sur le tractus génital. Il n'admet qu'une seule hormone géni-

(1) Le γ égale un millième de milligramme.

tale, il la lie à l'hormone galactogène, admet l'existence d'une hormone à action thyroïdienne, étudiée en France par ARON qui, en 1929, a décrit un test histologique qui permet son étude, EVANS admet une hormone diabétogène en se référant aux travaux de HOUSSAY et rappelant les résultats très curieux donnés par la pancréatectomie et l'hypophysectomie simultanée chez le chien. L'existence d'une hormone active sur la surrénale est discutée.

COLLIP, en fin 1933, publie une revue générale sur les hormones placentaires, ne maintient pas la définition d'une hormone placentaire spéciale l'Emenine, mais seulement l'existence d'un complexe spécial de la folliculine. Etudiant avec HANS SELYE l'action des hormones placentaires, dites antéhypophysaires, sur les animaux hypophysectomisés, ils montrent la différence d'action des hormones placentaires et antéhypophysaires.

La folliculine.

Un chapitre tout nouveau avait été rapidement ouvert par la découverte de la folliculine dans l'urine de femme enceinte : c'est celui de la chimie de cette hormone.

En 1930, VELER, THAYER, DOISY, BUTENANDT cristallisaient la folliculine. BUTENANDT publiait la première méthode de cristallisation, ainsi que la formule moléculaire $C^{18}H^{22}O^2$. MARRIAN, peu après, isolait un nouveau corps un peu moins actif de forme $C^{18}H^{24}O^3$, hydrate vraisemblable de la folliculine $C^{18}H^{22}O^2$. On reconnaissait à la folliculine une fonction phénol et une fonction cétone.

Les années 1932 et 1933 ont apporté quelques faits nouveaux, qui auront vraisemblablement sur l'orientation des recherches futures des répercussions considérables.

ROSENHEIM et KING, BERNAL modifiaient la formule classique de la cholestérine quelques mois plus tard. BUTENANT, en même temps que MARRIAN, proposait pour la

folliculine, le squelette de base des stérols. BUTENANDT adoptait comme hypothèse de travail un squelette phénanthrénique possédant, une fonction cétone et une fonction phénol. Il cristallisait la folliculine dans le règne végétal. Il cristallisait l'hormone sexuelle mâle, celle-ci ne différait de la folliculine, que par un CH^3 en plus.

En France, GIRARD montrait l'existence d'un nouveau composé chimique de la famille de la folliculine : l'Equilenine $\text{C}^{18}\text{H}^{18}\text{O}^2$.

En 1933, COOK et DODDS publiaient dans « Nature », en février, le premier corps chimique œstrogène et admettaient que la folliculine pouvait se former aux dépens de la cholestérine.

KANNAWAY, COOK, DODDS étudiaient l'action des carbures pentacycliques cancerigènes possédant un noyau phénanthrénique. En février et mars 1933, COOK et DODDS montraient qu'à très haute dose ces substances étaient œstrogènes. LOEWE, à qui l'on doit sur les hormones un grand nombre de découvertes importantes, avait montré, en 1932, que les tissus cancéreux de l'homme contiennent des quantités élevées de folliculine. LACASSAGNE, en 1932, avait pu produire des cancers du sein chez des souris mâles appartenant à des lignées cancéreuses.

BUTENANDT, en mars 1933, faisait la synthèse du carbure de base de la folliculine. La chimie reliait toute une série de corps voisins liés à la néoformation cellulaire.

En mars 1933, ayant suivi un chemin tout différent et basé sur quelques faits histologiques alors incertains, nous arrivions à une hypothèse possible du même ordre et, le 15 mars 1933, nous définissions l'hormone antehypophysaire sous le terme de « mitosine ».

Girard, refondant sa remarquable conférence sur la chimie de la folliculine, faite en janvier 1933, introduisait, dans son chapitre sur les fonctions œstrogènes, les notions toutes récentes apportées par COOK et DODDS et discutait, dans ses généralisations, l'hypothèse donnée

par BUTENANDT sur la structure classique et la propriété oestrogène.

Si l'on essaie de dégager les tendances générales de ces différentes recherches, on peut dire qu'elles s'opposent.

Pour la folliculine, la fonction propre de l'hormone s'étend. Les chimistes réunissent folliculine, hormone sexuelle mâle, vitamine D, carbure cancérigène de synthèse. Pour l'antehypophyse, pour les hormones lutéiniques, les hormones se multiplient. La folliculine a, dans les recherches sur les hormones sexuelles, toujours été le premier guide. Son étude est donc fondamentale.

TECHNIQUES GENERALES

Notre Maître le Professeur FIESSINGER, en nous donnant comme sujet de thèse la ménopause, nous avait dirigés vers le sujet tout neuf alors des éliminations hormonales urinaires, le « Prolan A ».

Les discordances entre les études de ZONDEK et d'ASCHHEIM nous ont amené à étudier complètement les conditions de sécrétion des hormones elles-mêmes. Une série de remarques nous ont paru importantes.

La continuité de sécrétion de la folliculine par l'ovaire, hypothèse qui pouvait être étayée sur l'étude des éliminations urinaires hormonales, publiée par FRANK et SIEBKE, nous amenait à essayer de définir la fonction de la folliculine sur l'ensemble du cycle génital et à émettre comme hypothèse de travail sa relation constante avec les phénomènes prolifératifs du tractus génital (mars 1933).

L'existence d'une relation apparemment constante entre la transformation lutéinique et la présence de mitoses dans l'ovocyte nous a amené à rechercher si, en l'absence d'ovulation quand un corps jaune se forme, le phénomène mitotique ovocytaire persiste. On pouvait être amené à changer le sens même de la définition d'ASCHHEIM ZONDEK.

Ces hypothèses de travail nous mettaient en contradiction, d'une part avec le mémoire de COURRIER (1931), d'autre part avec les travaux de ZONDEK.

COURRIER, dans son mémoire publié en 1931, sur les hormones sexuelles femelles, admettait la possibilité d'une sécrétion périodique antagoniste de l'hormone lutéinique et de la folliculine, notion d'ailleurs qu'il modifiait partiellement, en étudiant la folliculinémie pré-

menstruelle, dans un article paru peu après dans la Presse médicale.

Les expériences de CORNER, d'HISAW montraient que l'action préalable de la folliculine était nécessaire pour que l'hormone du corps jaune puisse agir sur l'utérus. Ces auteurs montraient que la présence de la folliculine était nécessaire pour que l'hormone lutéinique puisse agir.

Pour les hormones antéhypophysaires, ZONDEK admettait un Prolan A et un Prolan B. Le Prolan B n'existe sûrement pas tel qu'il a été défini en 1931. En effet, ASCHHEIM a démontré que le Prolan A ne provoque pas l'ovulation, l'ovulation et la formation de corps jaune sont liées de façon absolue.

Reprenant l'idée de COURRIER d'une hormone antéhypophysaire unique, nous en arrivions à admettre qu'aux multiples formes d'hormones folliculaires contenues dans l'urine, devaient correspondre de multiples formes d'hormones urinaires antéhypophysaires; le Prolan A ne serait peut-être qu'une forme « dégradée » de l'hormone antéhypophysaire. Le Prolan A est peut-être l'analogue du corps de MARRIAN.

Après un court séjour où nous avons travaillé avec WADEHN à Dantzig, nous pouvions admettre la multiplicité des folliculines urinaires.

Rentré en France, nous prenions comme études principales :

1° Le tissu interstitiel de l'ovaire et sa sécrétion hormonale. Cette étude a été délaissée pour celle des conditions de sécrétion du liquide folliculaire et de la folliculine;

2° Les mitoses de maturation de l'ovocyte et leurs rapports hormonaux;

3° L'étude des moyens qui nous permettraient de montrer que le « Prolan A » était une forme d'élimination urinaire de l'hormone antéhypophysaire.

Il nous fallait apprendre la technique cytologique. Lors de notre séjour à Berlin, Frau Professor RHODA

ERDMANN, pour qui notre Maître, le Professeur ag. P. CHEVALLIER nous avait donné un mot de recommandation, nous conseillait de poursuivre nos études sur l'interstitielle avec le D^r PARAT dans le laboratoire d'anatomie comparée du Professeur WINTREBERT. PARAT nous a donné nos premières notions sur le chondriome et la zone de GOLGI.

Le Professeur SIMONNET nous offrait une aide qui nous a été des plus précieuses; il nous a communiqué des techniques toutes nouvelles sur les extractions anté-hypophysaires. Grâce au matériel dont nous avons pu disposer, nous avons pu utiliser dans ce travail plus de 900 animaux.

Le D^r VIGNES nous ouvrait son laboratoire et nous dirigeait dans l'étude des fonctions endocriniennes au cours de l'évolution de la grossesse, et dans un sujet qu'il a toujours considéré comme fondamental : les rapports de l'ovocyte et des fonctions endocrines.

Notre Maître, le Professeur FIESSINGER, nous a donné les moyens de pousser à fond l'étude histologique si complexe des réactions hormonales. Nous avons pu, dans son Laboratoire, monter plus de 2.000 lames. Nous avons, dans son service, trouvé un personnel qui nous a apporté une aide sans laquelle ces recherches eussent été impossibles. Le Professeur FIESSINGER nous a, grâce à son immense culture biologique, dirigé dans l'interprétation de nos résultats histologiques, nous a fait sentir la difficulté de la lecture des images relatives à l'appareil de GOLGI. Il nous a dirigé dans le choix des malades à étudier au point de vue hormonal, nous a fait entrevoir tout l'intérêt des généralisations que l'on pouvait espérer du sujet étudié, tant au point de vue biologique que clinique et thérapeutique. Il nous a donné dans son Laboratoire une liberté complète quant à l'étendue des recherches que nous désirions entreprendre. Il a contribué lui-même, pour une part aux frais entraînés par nos recherches. Qu'il nous permette de lui adresser notre respectueuse reconnaissance et de l'associer à celle que nous dévouons au Professeur ASCHHEIM qui fut notre

premier Maître dans l'étude des réactions histologiques de l'ovaire après action des hormones antéhypophysaires.

Notre Maître le Professeur FIESSINGER nous a guidé aussi bien dans nos recherches cytologiques que dans nos tentatives expérimentales sur les « traversées » hormonales que dans l'étude si intéressante des rapports chimiques de la folliculine et des acides biliaires, et, plus particulièrement encore, dans l'étude de l'hormone antéhypophysaire et de la fonction de croissance.

Extractions hormonales

TECHNIQUES D'EXTRACTIONS HORMONALES

Les techniques relatives aux hormones sexuelles femelles relèvent d'une part des techniques d'extraction par les solvants des Lipoides : *éther, chloroforme*. Ces techniques sont celles de l'extraction de la *Folliculine* et des Hormones *lutéiniques*.

Les autres sont des extractions par *voie aqueuse* d'un tissu ou d'un précipité. L'hormone est insoluble dans l'alcool. Ce sont les extractions des hormones *antéhypophysaires*.

Nous résumerons les modes généraux des techniques employées qui correspondent toutes à des techniques publiées par les auteurs qui les ont découvertes.

Nous avons utilisé pour la folliculine les techniques de ZONDEK et de FRANK. Pour l'hormone lutéinique, celles de CORNER et de SIMONNET. Pour l'hormone antéhypophysaire, celles d'EVANS, de FUNK, KATZMANN et DOISY, étudiée par MATET.

EXTRACTION DE LA FOLLICULINE

Nous avons repris de façon partielle l'étude de l'extraction de la folliculine par la dialyse (WADEHN) et nous n'avons pas pu reprendre une étude comparée des extractions par l'alcool butylique suivant la méthode de DOISY.

Extraction dans les urines.

Nous avons employé une technique assez généralement suivie et décrite, en particulier par ZONDEK : acidifier les urines, réduire leur volume par ébullition et extractions secondaires par le *benzène* ou par *l'éther* (4 à 5 volumes pour 1 volume d'urine), évaporation de l'éther ou du benzène et dissolution du résidu dans l'huile.

Extraction dans le sang.

LÖWE, FRANK et GOLDBERGER ont été les premiers à montrer la présence de la folliculine dans le sang. Le sérum sanguin est recueilli directement sur du sulfate de calcium anhydre; celui-ci est secondairement *extrait par l'éther*. On peut également recueillir directement le sang dans l'acétone et faire une extraction secondaire des liquides acétoniques.

Les animaux réactifs

C'est un point de technique des plus difficiles de l'étude des hormones, tant par la complexité de la lecture des réactions observées que par les difficultés matérielles inhérentes au réactif animal. Elle nécessite une

étude détaillée qui fut pour nous notre premier travail. La constitution de nos témoins a absorbé une grande partie de notre effort. J'ai moi-même étudié tous les animaux qui ont été traités dans ce travail. Au cours de mes recherches, j'ai eu l'occasion d'étudier plus de 900 animaux.

C'est là une particularité spéciale des recherches sur les hormones. C'est peut-être la plus grosse difficulté, être en mesure de pouvoir utiliser le matériel animal, avec la même liberté qu'un tube de culture en bactériologie. Mais combien ici les variations sont difficiles à définir. Il faut préciser d'une façon parfaite les conditions d'apparition du phénomène observé qui servira de test, autant que possible relier ce test à un *processus cinématique* dont les variations sont précises. Il faut enfin que ce test, dans certaines conditions, puisse être considéré comme spécifique.

Nous renvoyons aux travaux classiques pour les animaux adultes :

ALLEN pour la souris,
EVANS, pour le rat,
MOREAUX-COURRIER, pour le lapin.

Souris.

En 1922, ALLEN montre le cycle génital périodique et précise son étude par les frottis vaginaux. Nous donnons une étude faite en partie d'après ALLEN, et qui résume l'ensemble du cycle.

Nous avons nous-même suivi des animaux régulièrement pendant plusieurs mois, le cycle s'en est montré assez régulier...

CYCLE ŒSTRAL DE LA SOURIS

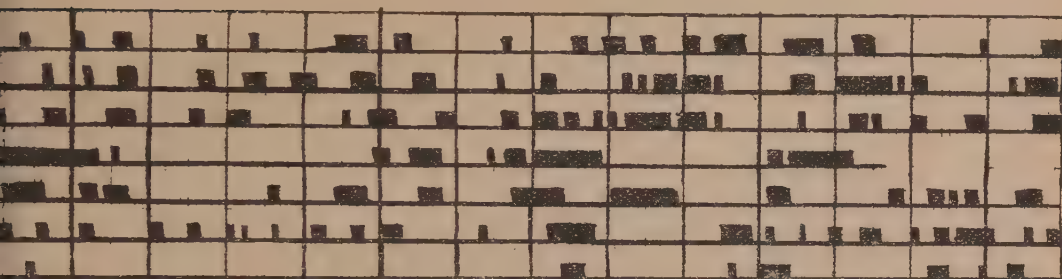
Le Dioestrus est caractérisé par la présence de mucus associé à des leucocytes. La vulve est effacée et a quel-

ques cellules épithéliales nucléées. L'épithélium vaginal est bas et muqueux. L'utérus est normalement vascularisé. On trouve des mitoses dans les glandes utérines. La trompe présente des signes de régénération. On peut y trouver des ovules.

L'ovaire vers le milieu de cette phase présente l'existence de corps jaunes de la période œstrale précédente.

Il y a de très grandes variations dans la durée de cette phase qui se prolonge de 3 à 5 jours en moyenne.

CYCLE ŒSTRAL DE LA SOURIS



Les traits horizontaux représentent un animal en expérience.

L'espacement des traits verticaux correspond à une durée de 10 jours; chaque marque noire à une période d'œstrus complet (cellules kératinisées).

Le *Proœstrus* est caractérisé par la disparition du mucus et des polynucléaires et la présence pure de cellules épithéliales nucléées.

La vulve est rose, l'orifice béant.

L'épithélium est épaissi; on trouve des mitoses dans la membrane basale.

Les couches évoluent vers la kératinisation.

Il y a hyperhémie et distension marquée des glandes.

Dans la trompe, les cellules ont leur noyau régulièrement ordonné.

Dans l'ovaire, il existe de grands follicules distendus.

Dure moins d'un jour (quelques heures).

L'œstrus. — Première phase : Dans le vagin, disparition du mucus et présence de cellules cornées anucléées.

La vulve est encore tuméfiée, l'orifice est béant.

L'épithélium vaginal présente une couche cornée importante.

Disparition de la distension utérine.

Dans l'ovaire, les follicules atteignent leur taille maxima.

L'ovulation a lieu.

Dure 3 à 4 jours en moyenne.

Dans une deuxième phase, les cellules cornées se réunissent en amas, la vulve s'efface.

L'épithélium vaginal desquame. On voit réapparaître des leucocytes dans la paroi.

Dans l'ovaire, il n'y a plus de grands follicules, mais des corps jaunes jeunes.

Dure 1 à 2 jours.

Metaœstrus. — Dans le vagin, réapparition des leucocytes mélangés aux cellules cornées qui disparaissent rapidement.

La vulve est effacée.

L'épithélium est envahi par les leucocytes.

L'utérus est faiblement vascularisé.

L'épithélium cilié est moins régulier. Présence d'ovule dans la trompe.

Les corps jaunes sont réellement formés et prennent une teinte bleue par l'hématoxyline.

Dure un jour.

Quand il n'y a pas ovulation mais atrésie folliculaire, les phénomènes sont similaires. L'œstrus est souvent plus prolongé.

Les ovocytes contenus dans les follicules atréiques peuvent se diviser et on peut y constater la présence de mitose avec un fuseau plus ou moins bien constitué.

Le rat.

Le rat adulte a un cycle en général plus régulier que celui de la souris (3 à 6 jours). Il est à noter que dans l'ovaire les corps jaunes persistent longtemps et existent constamment dans l'ovaire.

Le lapin.

Le lapin adulte possède une propriété importante : chez cet animal, l'ovulation est provoquée.

L'ovaire est constitué par un amas considérable de tissu interstitiel dans lequel on trouve des follicules en développement plus ou moins avancé. S'il y a coït, l'ovulation se produit et un corps jaune se forme.

S'il n'y a pas coït, l'atrésie folliculaire est fatale, et aux dépens de la paroi du follicule des cellules de la thèque se différencient en tissu interstitiel. Il y a là une véritable glande à sécrétion interne. Actuellement de nombreuses recherches sont faites sur les conditions de l'ovulation chez le lapin. Il n'est pas sans intérêt de remarquer que tous les animaux à ovulation provoquée possèdent une glande interstitielle très développée, le chat en particulier.

La glande interstitielle du lapin, du point de vue cytologique, est assez voisine du corps jaune; on peut se demander si elle ne possède pas, comme le corps jaune, une fonction d'arrêt sur le développement folliculaire; le coït pourrait libérer, par action directe sur l'ovaire, cette fonction du tissu interstitiel et expliquer l'action de l'hormone antéhypophysaire.

L'étude histologique du tractus génital du lapin dans ses rapports avec le cycle ovarien a été faite par MOREAUX et COURIER, et les détails relatifs à l'apparition des processus sécrétoires y sont discutés.

Le lapin impubère pèse environ 1.000 gr. On trouve dans les ovaires des follicules avec cavité bien différenciée, mais le développement folliculaire reste toujours très incomplet.

Le cobaye.

Le cobaye adulte femelle a un cycle génital plus long que celui du rat et de la souris. C'est sur ce cycle que STOCKARD et PAPANICOLAOU ont découvert la méthode des frottis vaginaux. Il est à remarquer que chez le cobaye la période d'œstrus avec cellules kératinisées à l'état pur est extrêmement courte.

Les Réactions hormonales

La folliculine (ALLEN, DOISY) (Voir Pl. I).

Castration du rat par voie abdominale (SIMONNET).

Castration des souris par voie dorsale (ZONDEK).

Incision dorsale unique en arrière des deux reins.

Incision de la paroi abdominale entre les deux portions de l'ovaire avec une pince mousse. Ligature, suture.

Pour les dosages précis, il est nécessaire que les animaux soient d'abord étalonnés par rapport à une masse de folliculine d'activité déterminée.

L'animal peut être utilisé 15 jours après la castration et doit être suivi *quotidiennement* quant à son cycle génital.

Injection unique huileuse de 0 cm³ 5.

Injections multiples aqueuses : 3 injections en 36 h. de 0 cc. 5.

Examen du frottis vaginal matin et soir.

La présence de cellules kératinisées indique une *réaction positive*.

La présence de cellules épithéliales avec des cellules kératinisées doit être considérée comme *négative*.

Le résultat positif survient environ 60 heures après le début des injections, quand la réaction est limite une période de 15 jours doit se passer entre deux essais.

Les animaux ne doivent pas rester plus de trois semaines sans recevoir de folliculine.

Un essai un peu précis nécessite au moins 10 animaux.

On peut admettre que la présence de cellules kératinisées traduit la présence de folliculine dans le produit injecté.

TITRAGE DES HORMONES DU CORPS JAUNE
DANS LEUR RAPPORT AVEC LA FOLLICULINE

On peut dire que la réaction observée par action de l'hormone lutéinique est fonction du degré de folliculisation de l'utérus.

Réaction de CORNER.

Lapine adulte mise au mâle. Vérification du coït par frottis vaginal (spermatozoïdes).

L'animal est castré à la 16^e heure en pleine période d'œstrus. On prélève une corne utérine. La première injection est faite à partir de ce jour, une injection par jour pendant 5 jours. Au 6^e jour, prélèvement de l'utérus et examen histologique. Comparaison entre les deux pièces prélevées.

Dentelle utérine, mesure toujours délicate de la réaction observée. Au 6^e jour, les phénomènes prolifératifs ont disparu. Il est à remarquer que l'animal a été castré et qu'il y a là une variation qui n'est peut-être pas sans importance.

Réaction de CLAUBERG (Voir Pl. I, fig. 4).

Lapine de 600 gr. femelle.

Injection de 25 unités souris de folliculine en 5 jours, en 5 injections, en même temps que la dernière injection de folliculine commencer l'extrait lutéinique et au 6^e jour après les injections de corps jaune prélever une corne utérine pour examen histologique. La muqueuse utérine, quand la réaction est positive, est transformée en « dentelle ».

La réaction est dite très positive quand l'effet de dentelle a complètement envahi les bourrelets utérins.

La réaction est dite faiblement positive quand l'effet de dentelle a simplement touché la partie bordante du bourrelet de muqueuse.

Au 6^e jour, CLAUBERG ne semble pas avoir signalé d'effet prolifératif comme nous avons pu l'observer avec des animaux de 1.000 gr. non castrés.

Techniques histologiques

Nos préparations ont été généralement fixées au Helly. Les ovaires de souris coupés en série complète colorées à l'hématéine éosine.

Nous avons organisé un montage en bac qui nous permettait de monter avec 3 personnes jusqu'à 250 coupes dans une matinée. Cette installation a été faite avec des moyens de fortune (matériel photographique B. H. V.).

Nous avons utilisé l'hématoxyline de MAYER et des solutions d'éosine très diluées et constaté que l'alcool à brûler était suffisant pour la plus grande partie des opérations et qu'en particulier on pouvait directement descendre les coupes du xylol dans l'alcool à brûler sans avoir de précipité.

Ces petits détails ont permis une économie importante dans les alcools.

Techniques cytologiques

Techniques mitochondriales.

Nous avons employé comme fixation générale la technique de DIETRICH PARAT, fixation au Helly, traitement de 48 heures (maximum), des pièces par le Bichromate de potasse à l'étuve à 37.

La coloration préférée a été celle de VOLKONSKY qui donne une excellente différenciation mitochondries en rouge, protoplasme en jaune, noyau en bleu.

La technique de REGAUD a été également utilisée.

Techniques d'imprégnation argentique.

Nous avons utilisé la technique de DAFANO en donnant une attention toute spéciale au pH de nos solutions, à la température de la fixation, à sa durée; le volume des pièces ne paraît pas avoir une importance considérable, quand on a pu régler les petits détails variant pour chaque tissu à étudier. Nous avons pu mettre cette technique au point pour l'ovaire de lapin et de rat; pour la souris nos résultats sont restés très inconstants.

**Éléments qui peuvent permettre
de présumer d'une fonction sécrétoire
Discussion sur le Golgi**

Tout l'intérêt de ces multiples techniques réside dans la possibilité des interprétations qu'elles peuvent permettre dans la définition d'une élaboration cellulaire. Dans ce domaine l'étude en coloration vitale a apporté sur les éléments constitutants du cytoplasme quelques points d'importance capitale. Les travaux de GUILLERMOND, de PARAT, permettent de distinguer dans la cellule animale

2 éléments fondamentaux témoins constants de l'élaboration cellulaire,

Le chondriome (voir pl. 1),
le vacuome (voir pl. 3).

L'examen en coloration vitale a permis sur les cellules végétales de préciser la constitution même des éléments du protoplasme (GUILLERMOND).

Par coloration au rouge neutre dilué, on fait apparaître de volumineuses taches roses pâles qui sont les vacuoles, leur ensemble constituant le vacuome.

C'est dans les vacuoles qu'apparaissent les produits élaborés par la cellule, le milieu constituant les vacuoles est aqueux.

Par coloration au vert janus on fait apparaître des filaments vert pâle. Ce sont ces éléments qui, sur les pièces fixées et traitées par le bichromate, d'après les travaux d'ALTMANN, de BENDA, de REGAUD, constituent ce qu'on appelle le chondriome. Leur composition étudiée par REGAUD avait amené à les considérer comme étant de nature lipoidique. On a admis qu'une mitochondrie peut directement se transformer en produit de sécrétion, ce qui paraît actuellement peu vraisemblable. Une partie des mitochondries situées en général dans une zone juxta nucléaire paraissent bien être en relation importante.

L'étude de la cellule animale faite en particulier par PARAT a montré que sur les cellules animales possédant un pôle sécrétoire les vacuoles se trouvaient dans la zone juxta nucléaire située en direction du pôle sécrétoire de la cellule.

Par imprégnation argentique suivant la méthode de DA FANO et de CAJAL, il a pu vérifier que les imprégnations argentiques donnaient des images d'imprégnation analogues à celles par coloration au rouge neutre du vacuome. Or il est connu que la coloration vitale par le rouge neutre colore uniquement le vacuome, en l'absence de tout processus dégénératif cellulaire.

Par contre, l'imprégnation par la méthode de DA FANO n'est pas spécifique du vacuome, le chondriome peut également, dans quelques cas, être imprégné. La coloration vitale relativement facile chez les métazoaires inférieurs est très délicate sur le tissu des mammifères; PARAT a pu la réaliser par l'examen en plasma hépariné à l'étuve à 37.

Toutes ces délicates recherches cytologiques ont entraîné bien des discussions et il n'est pas possible de considérer ces faits comme indiscutablement démontrés. Un point qui a été très discuté est la notion de polarité cellulaire; les travaux de GIROUX, de FEYEL ont montré qu'on ne pouvait, sur la cellule rénale, tirer de la topo-

graphie de la zone de GOLGI des arguments sûrs quant à la polarité cellulaire. Le matériel d'élaboration envahissant peu à peu le protoplasme de la cellule, la zone de GOLGI se déplace vers la partie basale de la cellule.

Par étude simultanée du chondriome par la technique classique de la chromisation par la technique de DA FANO ou de CAJAL, on pourra, dans une cellule animale, étudier, d'une part, le chondriome, d'autre part, le vacuome.

Il existe une relation intime entre ces deux éléments et on peut distinguer dans le chondriome 2 portions différentes : une qui est en liaison intime avec le vacuome, une autre libre dans le protoplasme de la cellule, la portion du chondriome liée au vacuome constituerait le chondriome actif.

Du point de vue morphologique, on peut admettre que dans une cellule sécrétante, il existe une zone différenciée juxta nucléaire située au pôle sécrétant de la cellule; on y trouve intimement liés vacuome et chondriome; c'est dans cette zone que s'élaborent les produits de sécrétion, ceux-ci gagnant peu à peu le pôle apical de la cellule et prenant le caractère de grains de sécrétion.

A cette structure morphologique se superpose une différence de composition chimique qui est fondamentale, le vacuome est un milieu aqueux, le chondriome un milieu lipoidique. Ne peut-on pas voir là le couple indispensable à toute synthèse, le vacuome constituerait la « phase aqueuse », le chondriome la « phase lipoidique ».

Du point de vue physico chimique, les travaux de LECOMTE DU NOUY, de COWDEY ont montré que le chondriome constitue dans la cellule une surface énorme bien plus considérable que la surface nucléaire elle-même. ROBERSTON admet que les amino acides sont ségrégés par le chondriome, ceux-ci auraient une énorme importance dans la synthèse des protéines. ROBERSTON pense que les lipoides mitochondriaux imposent aux molécules des amino acides une orientation toute particulière. Les

amino-acides, à l'exception des acides hétérocycliques et des acides diamminés consistent, on le sait, en groupements actif CO.OH et NH^2 liés à une chaîne hydrocarbonée de longueur variable. D'après les travaux de LANGMUIR et de HARKING à la surface d'une phase lipoidique, les groupements CO.OH et NH^2 sont orientés vers la phase aqueuse, tandis que les radicaux hydrocarbonés lyotropes sont orientés vers la phase lipoidique et plongent même peut-être dedans. Le système phase lipoidique + phase aqueuse reconnu comme le plus actif dans la synthèse des protéines, serait ainsi réalisé par l'ensemble chondriome actif + vacuome.

Le vacuome mis en évidence par l'imprégnation argentine pourrait être considéré comme un témoin de l'état du centre d'élaboration cellulaire que constitue la zone de GOLGI.

Cette notion de fonction, malgré toutes les réserves qu'elle entraîne a été pour nous une des bases de nos recherches sur l'histophysiologie des cellules de la granulosa.

ETUDE CHIMIQUE DE LA FOLLICULINE

MATÉRIEL D'EXTRACTION

Extraits d'organes.

ISCOVESCO (1912) et FELLNER montrèrent (1913) que les solvants des lipoides sont supérieurs aux solvants aqueux pour l'extraction des hormones de l'ovaire et du placenta.

HERMANN en 1915 et FRAENKEL, 1916, sur cette base, décrivent une extraction qui prouve que l'hormone est une substance lipoidique et qu'elle était thermostable. C'est sur ces bases qu'ALLEN et DOISY, DICKENS, DODDS, WRIGHT PARKES et BELLERBY basèrent leurs méthodes d'extraction.

RALLS, JORDAN et DOISY montrèrent que l'extraction par l'éther de pétrole d'une solution d'hormone dans l'alcool éthylique à 70° permettait d'enlever le cholestérol et d'autres impuretés, l'hormone restant dans la portion hydroalcoolique. La folliculine étant plus soluble dans l'alcool éthylique à 70° que dans l'éther de pétrole. Le cholestérol étant au contraire très peu soluble dans l'alcool et insoluble dans l'eau.

L'obtention de préparations solubles dans l'eau fut faite par ZONDEK et BRAHN en 1925 et rapidement reprise par LAQUEUR, par GLIMM WADEHN, par ALLAN DICKENS, DODDS et HOWITT, par MARRIAN et PARKES, mais les préparations très purifiées étaient presque insolubles dans l'eau distillée à pH7.

Résistance à l'hydrolyse alcaline.

DOISY, RALLS ALLEN et JOHNSTON 1924, avaient montré que des extraits très actifs pouvaient être préparés à partir du liquide folliculaire en faisant une hydrolyse alcaline suivie d'une extraction par l'éther.

Des résultats similaires de la résistance de l'hormone à l'alcali étaient vus par FRANK, LAQUEUR, HART DE JONH, mais il y avait une perte notable de l'hormone extraite. GLIMM et WADEHN, montraient que l'hormone était convertie en une forme insoluble dans l'éther et soluble dans l'eau alcaline.

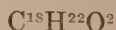
En 1929, FRANK donne l'interprétation chimique découlant directement de cette observation. L'hormone est faiblement acide ou de nature phénolique, car elle forme des sels après traitement avec des alcalis, ce fait fut contrôlé et confirmé par MARRIAN. On arrivait à cette conclusion que l'hormone était légèrement acide et possédait une ou plusieurs fonctions phénoliques.

Extraits d'urines de femme enceinte.

La cristallisation a été fonction directe de la découverte de la folliculine dans l'urine de femme enceinte par ASCHHEIM et ZONDEK.

En 1929, FRAENKEL, d'une part, WIELAND, STRAUB, DORFMULLER, d'autre part, disaient avoir isolé l'hormone à l'état pur. Le 23 août 1929, au Congrès de Physiologie de Boston, DOISY a montré les *premiers cristaux de folliculine* (fondant à 243°). La méthode de préparation ne fût pas publiée.

Le compte-rendu du Congrès fut publié le 1^{er} octobre et BUTENANDT, dans une conférence faite à Kiel le 20 octobre, publie ses résultats d'extraction urinaire, le corps chimique qu'il avait obtenu fondait à (240° non corrigé). La composition chimique en est discutée et très peu après BUTENANDT publiait une formule exacte et précise



Par la préparation d'une monooxime et d'un mono-acétate, il montrait qu'un des oxygènes se trouvait dans un groupe cétonique et l'autre dans un groupe oxydrile. Quelques semaines après les notes de BUTENANDT, DINGEMASE 1930 publia les résultats d'isolement qui prouvaient qu'il avait obtenu la même substance.

L'isolement du corps de MARRIAN.

MARRIAN, en 1930, par un procédé différent, a isolé de l'urine de femme un corps cristallisé dont le point de fusion est de 264.266.

La préparation d'un triacétate montrait la présence de trois groupes oxydriles et donnait des arguments en faveur de l'existence d'une fonction cétonique dans la folliculine.

En 1931, BUTENANDT, en relation avec MARRIAN, reprend ses expériences et obtient le même corps $C^{18}H^{24}O^2$.

BUTENANDT dans un article récent (1933) pense que le corps de MARRIAN est un mélange cristallin ;

GIRARD purifiant le corps de MARRIAN par sa technique de séparation des corps cétoniques n'a pas trouvé de folliculine $C^{18}H^{22}O^2$ mais moins de 1 % d'une cétone inactive.

Par contre, par cristallisations successives le produit semblait montrer qu'il renfermait des fractions moins solubles que d'autres. On ne peut affirmer sans réserve la composition exacte du corps de MARRIAN. Par contre, l'existence d'une folliculine possédant trois fonctions OH paraît démontrée.

GIRARD a, dans l'urine de jument gravide, trouvé deux nouvelles forme de folliculine l'Equilénine $C^{18}H^{18}O^2$ et l'hypuline.

TECHNIQUES GÉNÉRALES D'EXTRACTIONS ET DE CRISTALLISATION

Trois techniques principales ont été publiées en 1930 : une par BUTENANDT (*Zeitchr f. Physiol.*), une par MAR-

RIAN (*Bio Chem. Journ.*), en 1931. DOISY a publié sa technique (*Journ. Biol. Chemistry*).

La technique de BUTENANDT est basée sur l'extraction d'urine de femme enceinte, on arrive à un produit brut contenant 30.000 unités souris au gramme.

En ajoutant de l'eau, on peut épuiser par l'éther de pétrole sans qu'on entraîne la folliculine qui est très peu soluble dans l'éther de pétrole (RALLS, JORDAN, DOISY).

En diluant à l'eau cette phase hydroalcoolique, on peut épuiser par l'éther (oxyde d'éthyl), qui entraîne la folliculine. Ce produit est actif à 100 à 200.00 unités souris par gramme.

On redissout dans l'alcool à 70° et on épuise par le benzène, la phase alcoolique est rejetée et on a un produit actif à 300, à 500.000 unités souris par gramme. On traite par HCl cette solution benzénique qui est épuisée à l'éther.

BUTENANDT apporte une nouveauté technique importante.

Cette solution éthérée épuisée par le CO_3Na^2 y abandonne les acides organiques vrais, la folliculine reste sous forme éthéro-soluble, sa fonction phénolique restant libre.

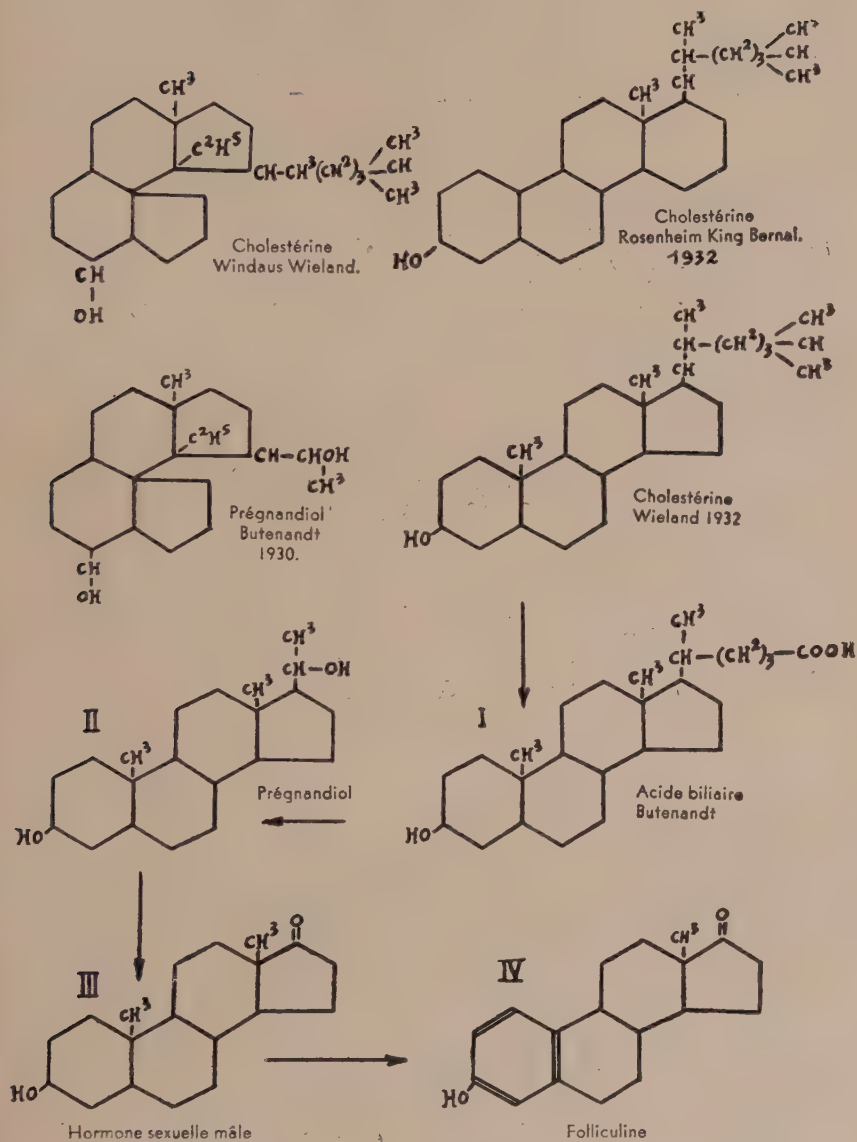
Si l'on ajoute à cette dernière fraction de la soude caustique NaOH, la folliculine passe sous forme de phénate de soude, insoluble à l'éther (FUNK). On élimine les produits neutres qui y sont solubles. Par acidification de cette solution sodique, on déplace la folliculine de son sel de soude et on peut la réextraire de nouveau à l'éther après distillation dans le vide profond.

La folliculine est dissoute dans l'alcool où elle est cristallisée.

Etude de la structure chimique.

Il y a un problème de chimie organique d'un intérêt biologique immense des recherches toutes nouvelles de BERNAL, de ROSENHEIM et KING, de WIELAND, de MAR-

ETUDE DE LA STRUCTURE CHIMIQUE

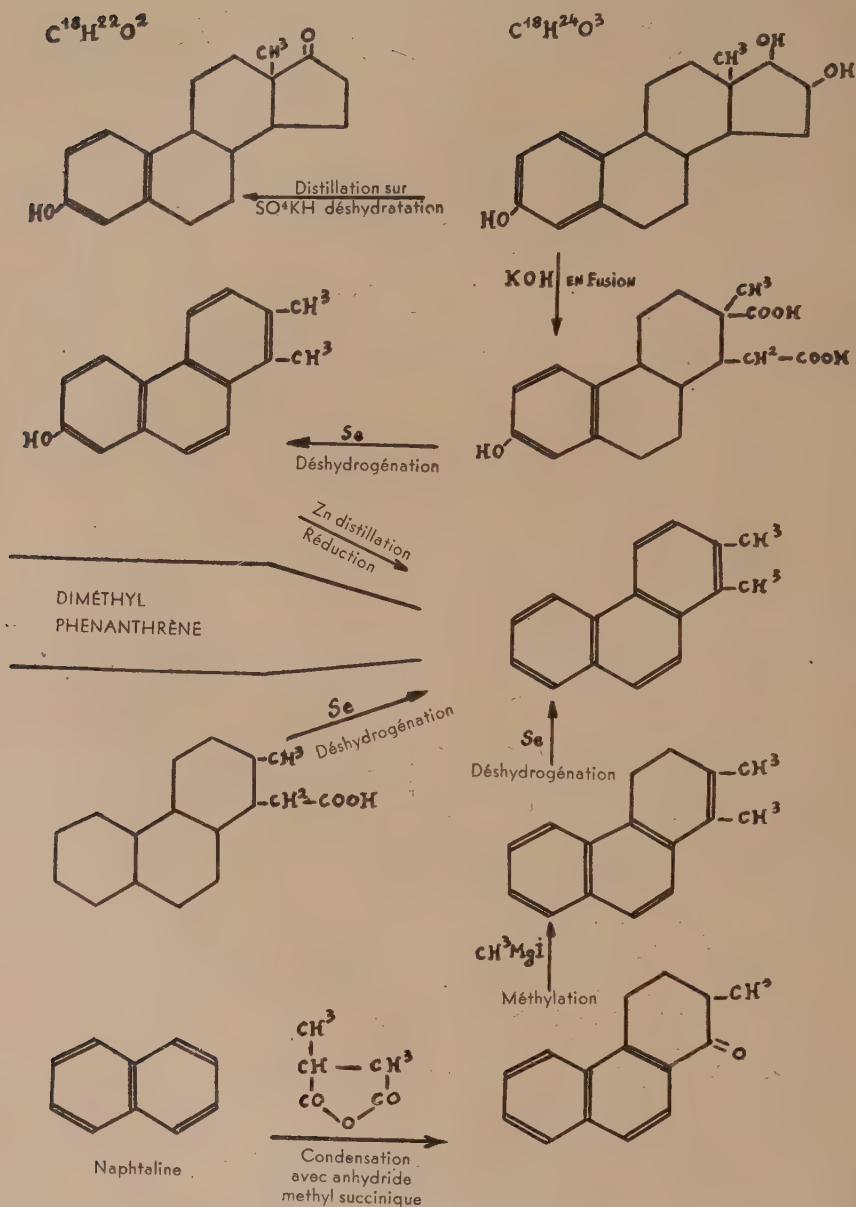


I, II, III, IV. Butenandt 1932 (Hypothèse)

SYNTHÈSE PARTIELLE

Folliculine

Hydrate de folliculine



D'après Butenandt Chem. and Ind., Mars 1933

RIAN et de BUTENANDT, qui a pu réaliser récemment la synthèse partielle de la folliculine, permettent de donner une base solide à l'étude de la structure chimique de la folliculine. L'année 1932 a été pour la chimie des stérines une période de transformation! BÛTENANDT ayant trouvé dans l'urine d'une femme enceinte et seulement dans ces urines le pregnandiol de formule $C^{21}H^{36}O^2$.

Par l'étude de son oxydation chromique, il était arrivé à admettre l'existence d'un corps très voisin de la cholestérine, on pouvait se demander si la folliculine, elle aussi, n'avait pas une structure chimique voisine (1930).

ROSENHEIM et KING, BERNAL en mai 1932 dans le *Jour. Soc. Chem. and Industry* apportaient les arguments d'ordre chimique et physique qui lui permettaient de modifier la formule de la cholestérine donnée par WINDAUS et WIELAND. Leurs recherches montraient la parenté de la cholestérine et du chrysène.

Dans un article paru peu après, WIELAND discutait la formule de ROSENHEIM et KING et aboutissait au schéma qu'on peut considérer comme démontré (BUTENANDT). La cholestérine se trouvait posséder le squelette du phénantrène.

Le 28 juillet 1932, devant le Bristish Medical Association, en même temps que MARRIAN, BUTENANDT en prenant pour base les travaux de ROSENHEIM et KING, WIELAND, WINDAUS discutait la formule IV pour la folliculine. Cette formule était étayée sur une série de recherches faites par BUTENANDT sur la structure chimique de la folliculine et également sur celles de BERNAL sur sa structure physique. Il avait pu, par saturation de l'hormone folliculaire, obtenir l'hydrocarbure $C^{18}H^{30}$, ce qui l'amenait à penser qu'il n'y avait que trois doubles liaisons dans la folliculine. Ces trois doubles liaisons vaient être sur un noyau benzénique et celui-ci devait être lié à des noyaux saturés.

MARRIAN avait montré que les deux groupements hydroxyl de l'hydrate étaient sur un noyau saturé. BERNAL et ADAM, par l'étude cristallographique et radiographique, par l'étude du film monomoléculaire en arri-

vaient à conclure que les groupements fonctionnels de l'hormone étaient situés aux extrémités opposées de la molécule et que le squelette chimique devait être celui du phénanthrène.

Par distillation sur poudres de zinc, BUTENANDT, PAVLIDES, STORMER et WEIDLICH avaient pu obtenir l'hydrocarbure $C^{18}H^{14}$ (P. F. 2434), il y avait là toute une série d'arguments qui pouvaient faire admettre la structure possible de la formule IV proposée comme hypothèse de travail par BUTENANDT.

Synthèse partielle.

En mars 1933, BUTENANDT apportait une synthèse partielle qui donnait une base précise au squelette chimique de la folliculine et confirmait l'hypothèse qu'il avait discutée en juillet 1932 à Londres, en septembre 1932 à Mainz.

A partir de l'hydrate de folliculine $C^{18}H^{24}O^3$ par distillation sur SO^4KH , il avait pu déshydrater ce corps, obtenir la folliculine $C^{18}H^{22}O^2$.

Traitant l'hydrate de folliculine par KOH en fusion, il obtient un acide phénoldicarboxylique $C^{18}H^{22}O^5$ qui, déshydrogéné par le selenium, aboutit au diméthylphénantrol par perte $2CO^2$, qui, par la poudre de zinc, perd sa fonction phénol et donne le 1.2 diméthylphénanthrène. Ce carbure a pu être préparé par synthèse.

1° A partir de la naphtaline, par condensation avec l'anhydride méthylsuccinique, on accole un troisième noyau à la naphtaline.

2° Ce corps est méthylé par CH^3MgI , on obtient un corps qui, déshydrogéné par le selenium, donne le 1.2 diméthyl phénanthrène.

Ce corps peut être également obtenu par déshydrogénation sur le selenium à partir de l'acide éthiobiliaïque préparé par WIELAND à partir de l'acide cholique. On a ainsi la preuve de la parenté chimique des stérols et de la folliculine.

GIRARD publiait en mai 1933 une remarquable

conférence sur les hormones sexuelles femelles. Il discutait les hypothèses émises par BUTENANDT en février et en juillet 1932 et admettait pour l'équilénine qu'il avait séparée depuis quelques mois une structure chimique ayant pour base un noyau naphtalénique. Cet article ne fut publié que dans le numéro de mai 1933 et GIRARD introduisait dans la rédaction de son paragraphe sur les propriétés œstrogènes toute une série de faits nouveaux publiés dans *Nature*, en février et mars 1933, par COOK et DODDS, faits sur lesquels nous aurons l'occasion de revenir plus longuement.

LE TITRAGE BIOLOGIQUE

Il est basé sur deux réactions :

1° Apparition de cellules kératinisées chez le rat ou la souris castrés.

2° Ouverture précoce du vagin du rat impubère.

De ces deux réactions, seule la première réaction chez le rat castré a été utilisée pour le titrage habituel de la folliculine.

Ces deux réactions ont été définies par ALLEN et DOISY dans leur première publication en 1923.

L'extrême difficulté qu'il y a à obtenir des réactions identiques chez les animaux a amené de multiples discussions sur ce problème de dosage. L'absence d'entente rend difficilement comparable les résultats trouvés par chaque auteur, d'énormes variations pouvant survenir pour une modification technique en apparence minime.

Nous allons donc être obligés de discuter les variables qu'il importe le plus de définir et qui sont le résultat des études des principaux chimistes et histologistes qui ont particulièrement étudié la question d'un dosage rigoureux, et tout spécialement ALLEN et DOISY, ZONDEK et ASCHHEIM, BUTENANDT, MARRIAN. DOISY injecte des solutions aqueuses en trois fractions égales à intervalle de quatre heures; les frottis sont faits, 48 h., 52 h., 56 h. et 72 heures après la première injection.

Il exige 75 % d'œstrus complet des animaux employés. ASCHHEIM et ZONDEK chez la souris injectent de 0 cm. 5 en fractions égales au cours de 48 heures et préfèrent les solutions huileuses. On fait trois frottis par jour. MARRIAN répartit le matériel à titrer en 4 injections injectées à 12 heures d'intervalle et fait des prélèvements vaginaux toutes les 8 heures. WADEHN utilise

une technique comparable et emploie volontiers des solutions alcalines aqueuses.

COWARD et BURN proposaient en 1927 l'injection huileuse unique. Cette technique a été adoptée par BUTENANDT et ZEIGER et utilisée par GIRARD. C'est elle que nous avons suivi pour les dosages quantitatifs précis.

Les résultats obtenus dans les titrages sont fonctions :

1° *du nombre des injections.* ALLEN a insisté sur ce fait en 1924, plus les injections sont nombreuses, plus l'activité apparente du produit injecté s'élève. Les faits ont été confirmés par LAQUEUR et SIMONNET et sont considérés comme très importants.

2° *du solvant employé.* Les injections aqueuses rapidement résorbées donnent une activité apparente moindre que les injections huileuses plus lentement résorbées (ASCHHEIM).

3° *de l'état chimique de la folliculine.* Le benzoate de folliculine a une dispersion lente, ce qui élève l'activité apparente du produit. Il faut, en effet, toujours se rappeler que, pour une grande part, l'élimination rénale rapide peut faire disparaître une partie du produit injecté.

4° *de l'état du tractus génital.* — Il est très important que les animaux ne soient pas castrés depuis trop longtemps (ALLEN, DOISY).

Des phénomènes régressifs se produisent et l'animal devient beaucoup moins sensible à l'action de la folliculine. Il faut compter un maximum de trois semaines pour commencer à utiliser un animal comme réactif.

Il ne doit pas rester un temps supérieur à trois semaines, on doit laisser un temps d'environ 15 jours entre deux périodes d'œstrus provoqué.

Si des injections étaient faites trop éloignées l'animal deviendrait résistant, si les injections étaient faites trop rapprochées, il deviendrait trop sensible. Ces données

sont les temps moyens admis par différents auteurs. BUTENANDT compte trois semaines entre chaque injection.

Des variations inhérentes au réactif animal.

Chaque animal a une sensibilité propre à la folliculine. Elle varie facilement de 1 à 5 dans une même espèce dans un même élevage. Les variations du simple au double sont fréquentes, même pour des animaux de même portée. La sensibilité varie peu avec le poids, mais beaucoup avec les différentes races des animaux utilisés.

LES CAUSES D'ERREUR

1° *L'oestrus chez l'animal castré.* — Il peut dépendre d'une faute de castration, ce qui est rare. L'oestrus peut réapparaître sans qu'on puisse trouver une faute de technique. Ces faits s'observant chez des animaux dont la castration est déjà ancienne d'où la nécessité de suivre quotidiennement l'oestrus des animaux utilisés pour le titrage.

2° *Réaction œstrale transitoire de l'animal réactif.* — MARRIAN propose de faire un frottis toutes les 8 heures chez les animaux en expérience? Il y a là une complication considérable. A des doses limitées l'oestrus ne peut apparaître que pendant quelques heures et il est certain que l'oestrus peut être méconnu.

3° *De la lecture des frottis.*

Deux techniques peuvent être suivies :

a) Prélèvement avec l'anse de platine du contenu vaginal étalé à sec sur une lame et coloré à l'hématéine éosine. (ZONDEK, ASCHEIM).

b) Prélèvement du contenu vaginal dans une goutte de bleu de méthylène qu'on recouvre d'une lamelle. (SIMONNET).

La première méthode permet la conservation des frottis, la seconde est plus rapide et permet une récupération plus aisée des lames.

La cellule kératinisée à l'état pur avec disparition des polynucléaires et des cellules nucléées doit seule être considérée comme réaction positive.

La technique que nous avons suivie pour des dosages quantitatifs précis est celle de : COWARD et BURN, BUTENANDT : injection unique d'une solution huileuse.

UNITÉ ET TITRAGE

Injection de 0 cm³ 5 de solution huileuse de folliculine. Les frottis sont faits deux fois par jour. L'œstrus apparaît 36 heures environ après la première injection. On ne tient comme réaction positive que celle où il y a présence pure de cellule kératinisée. La présence de cellules épithéliales ne devant pas atteindre 5 % des cellules kératinisées pour qu'on puisse parler de réaction positive. On utilise 10 à 15 animaux préalablement titrés par rapport au standard international. L'unité est prise pour un essai donnant 70 % de réponses positives, *la folliculine que nous avons utilisée était active à 1 gamma* (1 gamma=1 millième de milligr.) ; dans de telles conditions, il doit s'écouler au moins 10 jours entre les deux œstrus.

Un animal ne doit pas rester plus de trois semaines sans injection. Tous les deux mois, on doit à nouveau étudier sa réceptivité qui a pu varier. Un animal peut être utilisé 6 mois.

Relations entre l'unité rat et l'unité souris.

Quand il s'agit de définir de façon précise l'unité rat, on voit qu'il y a une grande difficulté. En juillet 1932, sous les auspices de la Société des Nations, on a pris

ACTIVITÉ DES FOLLICULINES (TABLEAU D'APRÈS BUTENANDT)

FOLLICULINES	POINT DE FUSION	POUVOIR ROTATOIRE	INJECTION HUILEUSE UNIQUE	MATÉRIEL D'EXTRACTION	NOMS DES AUTEURS
α Folliculine	$C_{18}H_{22}O_2$ + 255°	$\alpha_D + 156^\circ$	8 millions unités souris	Urine de femme enceinte	4. Doisy 1929. Butenandt 1929. Laqueur 1929.
β Folliculine	$C_{18}H_{22}O_2$ + 257°	$\alpha_D + 166^\circ$	1,2 million unités souris	Urine de jument gravide	2. Laqueur 1931. Girard A. 1932.
δ Folliculine	$C_{18}H_{22}O_2$ + 208°	$\alpha_D + 46^\circ$	4,5 millions unités souris	Noyau de palme	3. Butenandt Jacobi 1932.
Hydrate de folliculine	$C_{18}H_{24}O_3$ + 280°	$\alpha_D + 30^\circ$	70.000 mille unité souris ¹	Urine de jument gravide	Butenandt Strömer 1932.
Equilénine	$C_{18}H_{20}O_2$ + 238° + 240°	$\alpha_D + 308^\circ$	1,5 million unités souris ²	Urine de femme enceinte	G.F. Marrian 1930 Butenandt A. 1930
Hypuline	$C_{18}H_{20}O_2$ + 233°	$\alpha_D + 128^\circ$	1,5 million unités souris	Placenta	Doisy E. A. 1930 Collip 1931 (Emmenin.)
				Urine de jument gravide	Girard A. 1932.
				Urine de jument gravide	Girard A. 1932.

(1) Marrian donne 7,5 millions d'unités souris.

Girard qui a demandé à Marrian de titrer le produit qu'il avait extrait a obtenu un corps ayant l'activité donné par Marrian.

(2) 7 fois moins active que folliculine normale — à l'égard du test de Curtis Doisy activité égale (Girard).

comme test, non plus l'unité rat qui varie facilement avec chaque auteur, mais le quantum d'activité œstrogène d'un dix millième de milligramme de la substance standard à l'égard du test d'ALLEN DOISY, mais le mode d'introduction aqueux ou huileux n'est pas défini.

Le rapport de l'unité rat et de l'unité souris a fait l'objet de multiples discussions. LAQUEUR admet qu'une unité rat égale 4 unités souris.

ZONDEK qu'une unité rat égale 5 unités souris. En solution aqueuse et en 6 injections, DODDS, DICKENS, MARRIAN et PARKES admettent que l'unité rat égale 10 unités souris, COWARD et BURN par injection huileuse trouvent que l'unité rat = l'unité souris. BECKER, en 1931, a confirmé le travail de COWARD.

Sans avoir repris une étude détaillée de ce problème, la différence entre l'unité souris et l'unité rat par injection huileuse ne nous paraît pas être de l'ordre de 1 à 5.

Dans l'état actuel des faits, on peut considérer qu'à des doses de l'ordre *du gamma* (1) avec une variation de 1 à 20, seule la folliculine est susceptible de provoquer la kératinisation vaginale de la souris ou du rat. On peut dans ces conditions expérimentales *considérer cette réaction comme spécifique*.

Ces multiples causes d'erreur obligent à faire de très grandes réserves, quand il s'agit de comparer entre eux les résultats publiés par différents auteurs. Pour 1 gramme de folliculine $C^{18}H^{22}O^2$ fondant à 225 (1^{re} ligne du tableau).

LAQUEUR donne 10 à 14 millions d'unité souris.

DOISY, 3 à 4 millions d'unité rat.

GIRARD, 340.000 unités rat en injection huileuse unique et 620.000 unités rat par la technique de DOISY.

BUTENANDT, 8 à 10 millions d'unité souris en injection huileuse unique et 30 à 40 millions en solution huileuse répartie en 6 injections. Ce dernier auteur ayant publié l'ensemble de ses résultats en 1933, nous nous référons à ses chiffres.

L'activité donnée pour le corps de MARRIAN par BUTE-

(1) Le gamma = un millième de milligramme.

NANDT est très basse, elle n'est pas en accord avec les chiffres donnés par MARRIAN, DOISY, GIRARD. Les faits chimiques apportés par MARRIAN, BUTENANDT, font qu'on peut admettre l'existence de l'hydrate de folliculine. Par contre, au cours de l'extraction, même après cristallisation, il est possible que ce qui correspond au corps de MARRIAN soit un mélange d'hydrate de folliculine, et d' α de folliculine (BUTENANDT).

Test de l'ouverture du vagin du rat impubère. — CURTIS et DOISY.

Ce test a été utilisé par CURTIS et DOISY injectant du Thelol hydrate de folliculine en injections multiples suivant une technique analogue à celle suivie pour la folliculine, ils constatèrent une quantité de 1,08 de folliculine $C^{18}H^{22}O^2$ était nécessaire pour provoquer l'ouverture du vagin du rat, tandis qu'une quantité de 0,16 d'hydrate de folliculine $C^{18}H^{24}O^3$ suffisait à provoquer l'ouverture du vagin du rat. *L'hydrate de folliculine se montrait vis-à-vis de cette réaction environ 6 à 7 fois plus actif que l' α folliculine.* Ces faits ont été confirmés par MARRIAN et DIXON, tout récemment par BROWN J. L. dans le Laboratoire de COLLIP.

Il y a là un fait qui montre que deux corps voisins peuvent avoir une variation d'activité à la fois qualitative et quantitative, dans leur action biologique.

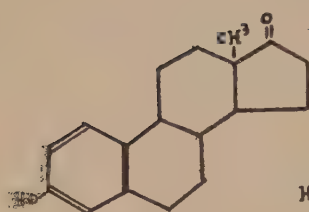
Les substances œstrogènes

Nous entendons par là les substances capables de produire la kératinisation vaginale du rat ou de la souris castré avec réaction utérine concomittante.

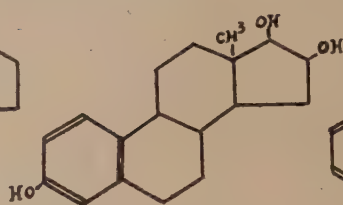
1° *Les substances œstrogènes à des doses qui sont de l'ordre d'activité de la folliculine cristallisée.*

2° *Les substances œstrogènes qui déterminent les mo-*

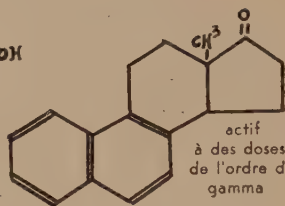
Substances produisant l'œstreus



Ceto-hydroxyœstrine
α Folliculine

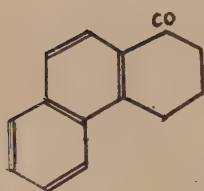


Trihydroœstrine Marrian
Hydrate de folliculine Butenandt

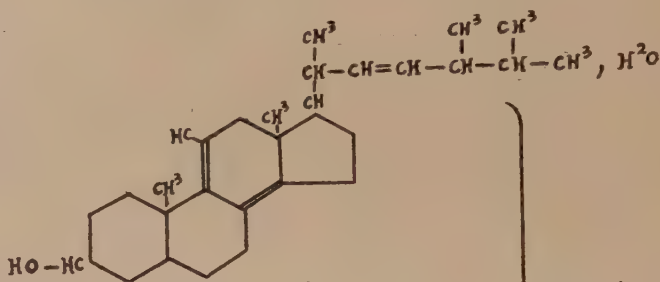


Equilénine Girard 1932-1933

actif
à des doses
de l'ordre du
gamma



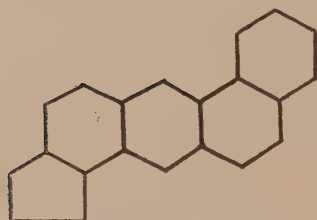
1. Ceto 1:2:3:4. tetra
hydrophénanthrène



Vitamine D
Wieland 1932

actif
à des doses
de l'ordre de
50 milligrammes

Cook Dodds Hewett
Fév.-Mars 1933



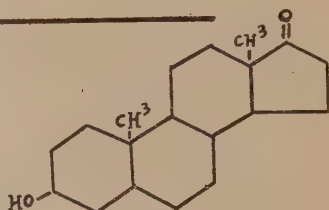
5,6. Cyclopenténio
1,2. Benzénoanthracène



1,2. Benzopyrène

Carbures cancérigènes

Hormone sexuelle mâle
non œstrogène Butenandt
1932



diffusions générales de l'œstrus à des doses environ 10.000 fois plus grandes.

1° Les substances cristallisées assimilables ou identiques à la folliculine.

Substances extraites :

Du liquide folliculaire. — En raison même de l'extrême cherté à laquelle reviendrait de la folliculine extraite du liquide folliculaire, cette étude a été peu poussée malgré l'extrême intérêt théorique qu'elle présente.

LAQUEUR semble être le seul auteur à avoir préparé des cristaux de folliculine à partir du liquide folliculaire. Les cristaux trouvés par LAQUEUR semblent posséder une activité de l'ordre dépendant de la folliculine $C^{18}H^{22}O^2$.

La quantité de folliculine trouvée dans le liquide folliculaire est d'ailleurs faible, une unité souris pour 1 cm³ 1/2 (ZONDEK) 3 unités Rat pour un cm³ (ALLEN, PRATT).

Le placenta est un matériel qui a été plus utilisé pour l'étude de la folliculine tissulaire. COLLIP, en 1931, avait cru pouvoir séparer du placenta « l'Emenine » qui, par son activité, était voisine de la folliculine et de l'hormone de maturation folliculaire. Cette hormone n'était active que par voie buccale chez le rat. L'étude chimique plus poussée lui a permis de séparer une folliculine hydratée (BROWN) et un corps plus complexe constitué par la liaison de folliculine hydratée avec un corps inconnu qui en modifie la solubilité.

La folliculine a été cristallisée chez les plantes. LÆWE avait signalé la présence d'une substance œstrogène, la thélikine.

En 1932, BUTENANDT et JACOBI à partir des noyaux de palme cristallisaient la folliculine sous la forme de $C^{18}H^{22}O^2$.

2° *Les substances œstrogènes chimiquement définies voisines, mais non identiques de la folliculine.*

Les substances œstrogènes chimiquement sont peu nombreuses. Elles le sont toutes à des doses relativement considérables 10.000 fois plus grandes que pour la folliculine, et ce qu'il y a de remarquable, c'est qu'il existe une certaine parenté chimique entre ces corps œstrogènes et la folliculine.

GSELL et BUSSE montraient, en 1928, que la taurocholate de soude à la dose de 10 milligr. provoquait l'œstrus chez la Souris castrée, cette dose est très voisine de la dose toxique et ces faits furent discutés..

En février 1933, COOK, DODDS et HEWETT, prenant pour base les hypothèses de BUTENANDT et de MARRIAN sur les structures de la folliculine, étudiaient l'action de 1 ceto 1.2.3.4 tétrahydrophenanthrène, ils constataient d'ailleurs que ce corps difficilement injectable, car très peu soluble dans l'huile était actif à la dose de 40 millig., chez le rat. Sur un lot de 20 rats castrés il y en avait 7 qui avaient présenté de la kératinisation vaginale à la dose de 50 millig. Aucun des animaux n'avait présenté d'œstrus à la dose de 20 milligr. Tous les animaux avaient présenté un état d'œstrus à 100 milligr.

KANNWAY, COOK, DODDS avaient pu réaliser, au cours des années 1931 et 1932, une série de carbures pentacycliques de synthèse à action cancerigène qui étaient analogues des carbures cancérigènes du goudron. Ces corps possèdent dans leur squelette chimique un groupement phénanthracénique.

Le 31 mars 1933 dans le *Journal of Chemistry and Industry*, DODDS et COOK montraient que certains corps cancerigènes étaient œstrogènes; l'expérience prouva que le 1,2 benzopyrène et 5,6 cyclo penteno benzanthracène possèdent des propriétés œstrogènes.

L'étude de la vitamine D, qui dans la nouvelle formule des stérines possède également un squelette phénanthrénique montra qu'elle était également œstrogène, de même que le néoergosterol et l'ergosterol à des doses de l'ordre de 50 milligrammes.

L'étude des réactions œstrogènes de ces différents corps a été rendue très difficile en raison de leur insolubilité. La réaction œstrogène est complète, s'accompagne de réaction utérine et mammaire et même a une action féminisante sur le plumage du chapon (GREENWOOD). DODDS et COOK rapprochaient ces faits de ceux signalés par LÆWE de la présence de substances œstrogènes observée dans les tissus néoplasiques et considéraient que le noyau phénanthrénique était le squelette fondamental de ces différentes substances. GIRARD refondant sa conférence de janvier faite à la Société de Chimie biologique introduisait dans l'article publié en juin, l'ensemble de ces découvertes toutes récentes.

VELLUZ, en novembre 1933, faisait une conférence sur les carbures cancérogènes à la Société de Pharmacie.

La kératinisation vaginale n'est donc pas spécifique de la folliculine. Les doses injectées étaient ici 50.000 fois plus grandes que celles nécessaires pour provoquer l'œstrus avec la folliculine. La parenté chimique de ces corps, la possibilité du passage de l'un à l'autre doivent faire songer à la possibilité pour l'organisme d'élaborer la folliculine à partir de leur noyau chimique, quelles que soient ces réserves, deux faits paraissent acquis.

Toute une série de corps en relation avec les phénomènes de croissance possèdent un squelette chimique commun. L'existence de ces corps œstrogènes oblige à une très grande réserve dans l'interprétation de la signification de l'œstrus provoqué, l'existence de kératinisation vaginale après injection d'un extrait d'organe ou d'urine ne permet pas d'affirmer formellement la présence de folliculine.

EXISTENCE ET DEFINITION DE LA FONCTION DE LA FOLLICULINE

A. — Les travaux des différents auteurs qui ont étudié cette question ont été effectués en deux phases bien distinctes :

1° Déterminer l'existence de la fonction hormonale, c'est l'étude des lésions secondaires à la castration ;

— des lésions secondaires à la disparition du follicule ovarien ;

— des lésions secondaires à la disparition des corps jaunes.

2° Reproduire chez les castrats les phénomènes morphologiques normaux du cycle génital :

a) Chez les rongeurs.

C'est la base des recherches d'ALLEN et DOISY.

b) Chez les oiseaux.

Les travaux de PÉZARD ont posé les bases de l'étude de l'action des hormones sexuelles sur le plumage après définition des caractères des castrats.

Les travaux de P. CHAMPY ont montré que ces modifications morphologiques étaient liées à une action directe de l'hormone sur le bulbe de la plume. L'interprétation de ces phénomènes, liés à l'apparition des caractères sexuels secondaires est encore plus complexe que ceux du test d'ALLEN et DOISY. C'est par l'étude des caractères sexuels secondaires qu'a été introduite la notion de Chalone. Notre étude étant surtout faite dans le but de préciser les rapports des hormones et de la fonction génitale chez la femme, malgré tout l'intérêt de ces recherches récentes, n'en ayant pas étudié les conditions expérimentales, nous n'en étudierons pas la discussion.

Effets de la castration

Notions de l'existence d'Hormones ovariennes

Chez les castrats, les travaux d'EVANS et LONG, d'ALLEN, de COURRIER, de PARKES, ont apporté les points de détails anatomiques essentiels des caractères morphologiques plus particulièrement utilisés pour l'étude de l'action des hormones sexuelles femelles.

Chez la souris et le rat adulte.

L'ablation des deux ovaires est suivie de la disparition des phénomènes prolifératifs et sécrétoires que l'on observe périodiquement au niveau du tractus génital. Rapidement, les organes s'atrophient. Les processus atrophiques prédominent sur l'utérus, puis sur le vagin, la trompe paraissant être l'organe dont les signes dégénératifs sont les plus tardifs (MARSHALL).

Il existe une atrophie simultanée de la glande mammaire. Le fait fondamental est la disparition de la kératinisation vaginale. La hauteur de l'épithélium vaginal diminue; il n'est plus constitué que par des cellules épithéliales qui desquament faiblement dans la lumière vaginale envahie par des polynucléaires. La castration entraîne la disparition des caractères sexuels secondaires, et amène l'animal à un type indifférent (PÉZARD), qui, du point de vue morphologique chez les oiseaux, le rapproche du mâle. Les modifications secondaires à la castration, observées sur les glandes à sécrétion interne, ne permettent pas des précisions très nettes, quoique l'étude en ait été très poussée. L'antéhypophyse présente une augmentation des cellules acidophiles; elle devient plus active en implantation chez l'animal impubère (EVANS). Les variations histologiques antéhyppo-

physaires sont très difficiles à préciser de façon exacte en raison de l'extrême variabilité des résultats tincto-ri-iaux obtenus sur des cellules antéhypophysaires, suivant les techniques histologiques employées. Chez le rat, il apparaît de volumineuses cellules faiblement chromo-philes dites cellules de castration. HAMOND, BLAIR, BELL, ont montré l'existence d'une hypertrophie thyroïdienne considérable après castration. Le même auteur admet qu'il y a hypertrophie du cortex surrénalien.

Les faits qui sont acquis sont l'existence de modifications de l'antéhypophyse et du corps thyroïde chez les castrats. Le métabolisme général est également touché; les femelles engraisent de façon anormale, leur activité diminue. Il y a disparition de l'instinct sexuel. LOEWY et RITCHTER ont montré qu'il y a une diminution du métabolisme de base. Au point de vue de l'étude des actions hormonales, le fait fondamental est la disparition de la kératinisation vaginale périodique, l'épaisseur de l'épithélium vaginal diminue; l'épithélium n'est plus constitué que par trois ou quatre couches de cellules.

Chez les animaux impubères.

La castration provoque les phénomènes régressifs.

L'utérus reste rudimentaire, de même le vagin (PARKES). L'ouverture du vagin est un peu plus tardive, mais se produit tandis que la kératinisation vaginale manquera toujours (EVANS, LONG).

L'importance des atrophies secondaires à la castration modifie la réceptivité des différents organes à l'action de la folliculine; ALLEN et DOISY ont particulièrement insisté sur ces points.

Les animaux impubères non castrés présentent, dans l'étude de l'action de la folliculine, un très grand intérêt, car on peut préciser l'action de la folliculine sur l'ovaire. Ces faits ont été particulièrement établis par BROUHA et SIMONNET, par ZONDEK, ASCHHEIM.

On peut reproduire précocement chez l'animal impu-

bère les faits observés chez l'animal castré. Mais ici, une difficulté nouvelle surgit :

1° Ou bien l'hormone injectée est « l'hormone ovarienne » et celle-ci s'est substituée à la fonction de l'ovaire, et l'ovaire, à la fin de l'expérience, est semblable à l'ovaire d'un animal impubère du même âge.

2° Ou bien le corps qui a été injecté a déterminé une entrée en fonctions précoce de l'ovaire, l'effet observé sur le tractus génital est secondaire au développement ovarien. Le corps injecté chez l'animal castré restera sans effet.

Alors que chez le castrat la réaction est substitutive et permet une déduction directe qui permet de conclure à l'existence d'une hormone ovarienne, chez l'animal impubère, en l'absence de castration, la réaction est additive et doit faire éliminer la possibilité d'une excitation précoce de la fonction ovarienne.

Ces discussions qui n'ont ici qu'une importance doctrinale prennent, dans l'étude des réactions provoquées par l'hormone antéhypophysaire, une importance capitale.

REMPLACEMENT DE LA FONCTION OVARIENNE

ALLEN et DOISY, par l'étude de l'action de la folliculine sur le cycle génital du rat et de la souris castrés avaient admis que la folliculine était la seule hormone de l'ovaire. COURRIER, en étudiant l'action de la folliculine sur le lapin castré, avait montré qu'elle était incapable de provoquer les modifications histologiques concomitantes de la période d'activité du corps jaune si bien étudiée par BOUIN.

COURRIER s'était opposé à la notion uniciste d'ALLEN et DOISY. La nécessité d'une hormone lutéinique était prouvée par l'impossibilité dans laquelle se trouve la folliculine de provoquer seule les modifications pro-

gestatives de la muqueuse utérine du lapin liée à la fonction du corps jaune. Par injections de doses énormes de folliculine, 500 unités rat, chez la lapine récemment couverte en période de formation de corps jaune, COURRIER a pu empêcher la formation des modifications utérines progestatives corrélatives de l'activité du corps jaune. Il a basé sur ces expériences la notion d'antagonisme des hormones folliculaires et lutéiniques. Les quantités de folliculine injectée sont très supérieures aux doses physiologiques. Il n'est pas démontré par les expériences de COURRIER que la folliculine ne soit pas nécessaire à petites doses à l'action du corps jaune. De plus, les expériences de COURRIER étaient faites sur des corps jaunes actifs et non pas par étude directe de la folliculine et de l'hormone lutéinique.

Par des expériences directes, CORNER, FÉVOLD, LÉONARD, CLAUBERG, ont affirmé que de grosses doses de folliculine empêchent l'action de l'hormone lutéinique, mais celle-ci ne peut agir que sur un utérus préalablement folliculinisé (CORNER, HISAW, CLAUBERG).

Chez tous les animaux, dans toutes les études de l'action des hormones lutéiniques, on est toujours dans des conditions telles que l'hormone lutéinique agit en présence de folliculine. HISAW, FÉVOLD, LÉONARD, montrèrent que les modifications progestatives étaient fonction de la folliculine présente au moment de l'action de l'hormone lutéinique. Si la folliculine est en trop faible quantité, si elle n'a pas agi préalablement sur l'utérus, les modifications progestatives de la muqueuse ne se produisent pas. Ces derniers faits ont été démontrés par CORNER, HISAW et surtout par CLAUBERG, qui a étudié l'action de l'hormone lutéinique sur le lapin impubère de 600 grs; les extraits lutéiniques dépourvus de folliculine sont, chez cet animal, totalement inactifs; à forte dose, ils ne provoquent qu'une congestion utérine légère, sans prolifération. Cet effet congestivant avait été particulièrement étudié par CHAMPY et GLEY chez l'animal adulte.

Nous aurons donc à étudier l'action isolée de la folli-

culine et son action associée avec l'hormone lutéinique. Nous ne considérons comme action physiologique « typique » de la folliculine, que les actions qui pourront être généralisées à l'ensemble des mammifères.

L'étude de l'action relative de l'hormone lutéinique et de la folliculine montre combien cette réserve est nécessaire. C'est l'absence de cette réserve qui avait amené ALLEN à une théorie uniciste et lui avait fait considérer que la folliculine était l'unique hormone ovarienne.

Action de la Folliculine sur le tractus génital femelle

« Si on raisonne avec les substances actives au lieu de raisonner avec le follicule, le corps jaune, le tissu interstitiel ou les cellules déciduales, on aboutit à des notions claires et suffisamment explicatives de la part des phénomènes » (CHAMPY).

Il existe dans le cycle génital de l'ordre des faits qui sont successifs :

- 1) Période de croissance.
- 2) Période de différenciation cellulaire.

Dans l'organisme, aucune action hormonale n'est isolée sur telle ou telle phase d'une transformation cellulaire, une hormone a une action propre.

C'est par rapport aux processus de croissance ou de sécrétion qu'il nous paraît actuellement le plus logique d'étudier l'action d'une hormone. Il serait préférable d'étudier les variations tissulaires liées à la présence des hormones sur un groupe cellulaire déterminé.

PROCESSUS PROLIFÉRATIF ET FOLLICULINE

ACTION SUR LA TROMPE.

Les processus prolifératifs restent discrets, ils ont été signalés par ALLEN a constaté qu'ils portaient surtout sur les cellules cillées de l'épithélium tubaire.

ACTION SUR L'UTÉRUS.

Chez la souris et le rat (Voir Pl. I, fig. 3).

Chez les castrats comme chez les animaux impubères la folliculine détermine la prolifération de la muqueuse utérine, la prolifération de la musculature utérine, c'est là un processus extrêmement général qui s'observe chez tous les mammifères. Ces faits ont été tellement vérifiés qu'il est inutile d'insister sur eux.

La vague mitotique est très précoce et maximum à la 40 à 50 heures après le début des injections (ALLEN). Les mitoses sont particulièrement nombreuses sur les muqueuses. CHAMPY a particulièrement insisté sur la congestion vasculaire qui accompagne ces phénomènes, ainsi que sur la prolifération de l'endothélium vasculaire qui les accompagne. Les mitoses dans les éléments vasculaires sont relativement peu nombreuses. Les fibres musculaires paraissent se segmenter par clivage (CHAMPY).

Chez un lot de 8 souris impubères de 7 gr. qui ont reçu un gamma de folliculine en injection unique, nous avons constaté qu'à la 24^e heure, il existe une hypertrophie utérine légère.

Après 48 heures, le développement utérin est plus marqué, l'ouverture du vagin se fait au 3^e jour, au 4^e jour la kératinisation vaginale apparaît. L'utérus est distendu par la sécrétion utérine. Il n'y a aucun développement ovarien. L'action de la folliculine se produit même en l'absence de l'hypophyse (SMITH).

Aux doses de 1 gamma, chez les souris castrées, on

peut considérer la prolifération utérine comme spécifique de l'action de la folliculine (en considérant qu'il s'agit d'une famille de corps chimiques très voisins).

Chez le lapin (Voir Pl. I, n° 4).

La folliculine provoque le développement de la muqueuse. Il reste incomplet et constitue de volumineux bourrelets qui saillent dans la lumière utérine sans présenter les modifications de pseudogestation. Si on injecte de l'hormone lutéinique, il apparaît une prolifération intense au niveau des cellules de la muqueuse utérine qui pénètre les bourrelets et découpe la muqueuse en une « dentelle » fortement découpée.

L'hormone lutéinique seule est incapable à produire cette action (HISAW, CLAUBERG). Elle ne peut la produire que si il y a eu action préalable de la folliculine (CORNER), elle n'est possible que si la folliculine est encore présente (FEVOLD, HISAW, LÉONARD).

Nous n'avons pas disposé de quantités suffisantes d'hormones lutéiniques purifiées pour pouvoir étudier les rapports précis de l'action de la folliculine et de la lutéine. Cependant, on peut considérer comme vraisemblable que les modifications prolifératives sont liées à l'action de la folliculine associée à l'hormone lutéinique.

Cet effet prolifératif est particulièrement net dans l'expérience suivante :

Chez la lapine de 1.000 grs, on observe dans la muqueuse utérine, quelques rares mitoses. Les travaux d'ALLEN, de CHAMPY, permettent de dire qu'elles sont liées à l'action de l'ovaire et de la folliculine. On trouve dans l'ovaire des follicules présentant des cavités bien formées.

Si on injecte de la folliculine, une congestion intense se produit avec hyperplasie et hypertrophie de la muqueuse et de la musculeuse; la muqueuse ne pénètre pas à l'intérieur des bourrelets qui saillent dans la cavité utérine.

Si, à un animal ayant reçu en tout 10 γ (10 unités

rat) de folliculine, en 5 injections en 5 jours (2 γ par injection), en même temps que la dernière injection de folliculine on injecte $\frac{1}{2}$ cm³ d'extrait lutéinique, cette injection est répétée une fois par jour pendant 5 jours. Au 6^e jour, l'animal est sacrifié. On trouve dans ces conditions, quand l'extrait est actif, une muqueuse complètement transformée en dentelle. La muqueuse présente encore de très nombreuses mitoses.

Ces phénomènes mitotiques font, à cette période, défaut sur les femelles en état progestatif, après coït inférieur. De même après injection d'extrait lutéinique à des animaux adultes castrés.

Nous n'avons pas eu à notre disposition des quantités d'extrait lutéinique purifié (1) suffisantes pour pouvoir faire une analyse détaillée des conditions de persistance de ces phénomènes mitotiques. L'absence d'activité des hormones lutéiniques libres de folliculine sur les utérus non folliculinisés (CLAUBERG), la prolifération de la muqueuse utérine par l'action de la folliculine (ALLEN, CHAMPY), l'existence possible de phénomènes mitotiques particulièrement importants dans les conditions expérimentales que nous avons précisées permet d'admettre comme très vraisemblable l'existence d'une relation entre les processus mitotiques et la folliculine présente dans les phénomènes de pseudo-gestation chez le lapin.

ACTION SUR LE VAGIN

Chez les castrats comme chez les animaux impubères, la folliculine détermine une hypertrophie considérable de la muqueuse accompagnée d'une hyperplasie constante avec kératinisation secondaire. Le 6 octobre 1932, dans le laboratoire du professeur ASCHHEIM, nous castrons 5 souris, le 18 octobre, elles reçoivent en deux jours, en 4 injections, 2 injections par jour de 0 cm³ 5, une solution diluée de folliculine. L'examen du vagin

(1) Nous remercions la maison Schering Kalbaum, qui nous a procuré, à la demande de notre Maître, le D^r Vignes, quelques unités d'Hormone lutéinique très purifiées.

est fait trois fois par jour. Trois animaux ont présenté un œstrus complet au 3^e jour. Le vagin chez les castrats est plus sensible que l'utérus à l'action de la folliculine. Pour provoquer l'œstrus complet avec l'acceptation du mâle chez la femelle castrée, il faut des doses deux cent fois plus élevées que celles nécessaires à la production de la kératinisation vaginale (PARKES). La kératinisation vaginale succédant à l'action de la folliculine est constamment accompagnée d'une réaction utérine. Chez l'animal impubère, la réaction utérine précède la réaction vaginale (ASCHHEIM) (Voir Pl. II, fig. 9).

SUR LA GLANDE MAMMAIRE.

La folliculine détermine la prolifération des glandes mammaires. Ces phénomènes signalés par ALLEN ont été étudiés par LAQUEUR et par CHAMPY sur le cobaye. Chez le cobaye mâle il a pu provoquer la croissance de la mamelle. Pour tous les nombreux auteurs qui se sont occupés de l'action de la folliculine sur la glande mammaire, le seul phénomène constant provoqué par l'action de la folliculine est un phénomène prolifératif.

Trois femelles cobayes impubères de 130, 140 et 145 gr. reçoivent un milligramme de folliculine en injection huileuse en deux injections. Les animaux sont sacrifiés à la 100^e heure. Le mamelon est seulement environ 4 fois plus haut que le mamelon d'un animal de même âge. La glande mammaire sous-jacente est très congestive a environ 6 à 8 millimètres de diamètre. Il n'existe pas de sécrétion lactée. L'examen histologique montre une prolifération marquée de la glande mammaire avec une croissance plus nette encore sur le pis.

PROCESSUS SÉCRÉTOIRES ET FOLLICULINE

ACTION SUR LA TROMPE.

Les travaux de COURRIER ont montré que la folliculine provoque la sécrétion de la muqueuse tubaire chez

le lapin, la sécrétion tubaire pose des problèmes de cytologie qui ont suscité bien des discussions et qu'on ne peut pas considérer comme résolus dans l'apparition des processus sécrétoires. NICOLAS, SCHAEFER, MOREAUX, WELHER, admettent comme possible la différenciation des cellules ciliées en cellules muqueuses. Tandis que SMYDER admet que la sécrétion tubaire est liée à des éléments cellulaires spécialisés, HARTMANN admet que pendant l'œstrus, cellules ciliées et cellules non utilisées sont de niveau égal, et que les cellules non ciliées possèdent des grains de sécrétion en formation. La période coïncidant avec la migration de l'œuf dans la trompe, c'est-à-dire le début de la période de formation du corps jaune serait la période de sécrétion (MOREAUX). LAMS admet le même processus chez le cobaye. Les publications sur les rapports de l'action de la folliculine sur la sécrétion tubaire sont peu nombreuses, et on ne peut donner des conclusions sur ce point. Nous n'avons pas eu le temps d'en entreprendre la délicate étude.

ACTION SUR L'UTÉRUS.

Chez le rat et la souris castrés.

L'injection de folliculine détermine la sécrétion de la muqueuse utérine (ALLEN, DOISY, COURRIER), l'utérus est distendu par la sécrétion muqueuse. Les phénomènes paraissent se produire même en l'absence de l'hypophyse comme l'a montré SMITH et appartenir en propre à l'action de la folliculine.

Chez le lapin.

La folliculine n'amène la muqueuse utérine qu'à un stade de différenciation incomplète. La différenciation complète ne se produit qu'à la période lutéinique, c'est la « Sécrétion Phase » des auteurs allemands (ASCHHEIM, ZONDEK), « transformation phase » (CLAUBERG).

Nous aurons l'occasion de revenir sur la différenciation des processeus sécrétoires au cours de la période

d'activité du corps jaune dans l'étude des hormones lutéiniques; ainsi que de ses rapports avec l'hormone anté-hypophysaire. Il semble que les processus sécrétoires dans les conditions physiologiques sont dépendants d'actions hormonales, multiples.

ACTION SUR LE VAGIN.

Chez le rat et la souris, la folliculine seule ne provoque que des phénomènes prolifératifs sans apparition de processus sécrétoires. Chez le lapin il n'y a pas de cycle vaginal avec kératinisation.

De l'ensemble de ces faits, on peut considérer comme démontré que la prolifération du tractus génital correspondant à la période de maturation folliculaire est sous la dépendance de la folliculine. Dans toutes les expériences d'action de l'hormone lutéinique on se met toujours dans des conditions telles que la folliculine est présente au moment où agissent les extraits lutéiniques. Quand ceux-ci sont suffisamment purifiés et ne contiennent pas de folliculine ils sont inactifs sur l'utérus des castrats ou des animaux impubères (FEVOLD, HISAW, LÉONARD, CLAUBERG).

Nous n'avons pas eu un matériel suffisant d'hormone lutéinique purifiée pour pouvoir apporter la preuve de ces relations.

La relation de la folliculine avec les phénomènes prolifératifs de la trompe, de l'utérus, du vagin est un phénomène général. A certaines doses, l'action sur l'utérus et le vagin est spécifique. L'action de la folliculine sur les processus sécrétoires est un phénomène très variable suivant l'espèce considérée, d'autant plus importante que la différenciation de la fonction du corps jaune est plus faible chez l'animal étudié. Les faits signalés dans l'action relative des hormones lutéiniques et de la folliculine semblent apporter de nouveaux arguments à la possibilité d'une relation constante entre folliculine et phénomènes prolifératifs du tractus génital femelle. Ne pourrait-on considérer la folliculine comme étant la « proliférine sexuelle femelle ».

« Peu de substances présentant un intérêt physiologique n'ont été plus fréquemment dénommées que l'hormone productive de l'œstrus » MARRIAN. Le terme « d'ovarian hormone » d'ALLEN et DOISY, d'hormone sexuelle femelle amènerait à penser que seul l'ovaire peut élaborer l'hormone. Ce qui n'est pas. Le terme de « féminin » employé par : FELLNER, GLIMM, WADHEN, de Theelin employé par VELER, THAYER et DOISY est en contradiction avec les faits apportés par LAQUEUR de l'élimination de folliculine dans les urines de mâles. Le terme de folliculine de COURRIER, est en contradiction avec les expériences de PARKES, prouvant qu'en l'absence de développement folliculaire, l'œstrus persiste, et des recherches d'ALLEN, de FRANK sur la présence de la folliculine dans le corps jaune. Le nom de « Menformon » de LAQUEUR de ses collaborateurs, de thélékinine, de LÆWE subit les mêmes critiques que celui de « féminin ». L'hormone α de WIESNER répond à une définition purement abstraite. MARRIAN en arrive à prendre le terme d'œstrine. Le terme d'œstrine lie de façon trop précise la sécrétion de cette hormone à la production de l'œstrus, de nombreuses raisons, en particulier les faits observés par FRANK ont prouvé que chez la femme la période maxima de folliculine circulant dans le sang était celle de la période prémenstruelle, c'est-à-dire la période d'activité maxima du corps jaune.

Tous les auteurs sont d'accord pour essayer de dénommer une hormone par sa fonction. CHAMPY a, au début de ses recherches sur les hormones sexuelles femelles, a utilisé le terme d'hystéauxine. En 1931, il a préconisé le terme d'œstrine.

Dans un court article paru en 1933 dans les Annales de Thérapie Biologique, le professeur L. CHAMPY écrit : « Je persiste à penser qu'une hormone devrait être dénommée non d'après son origine, ce qui aboutit à une nomenclature souvent ridicule, mais d'après son action type. »

Le terme de *proliférine* nous paraît définir l'hormone par la fonction générale principale, à laquelle nous croyons pouvoir la relier.

CONDITIONS DE SECRETION DE LA FOLLICULINE PAR LE FOLLICULE OVARIEN

Il est généralement admis que la sécrétion de la folliculine est liée à la sécrétion du liquide folliculaire. ALLEN, en 1932, écrit :

« Quoique d'autres tissus que le follicule puissent sécréter la « Theelin », la présence de cette hormone dans les follicules de tous les mammifères étudiés est l'évidence frappante que c'est normalement la source originale de la sécrétion. »

En 1924, 1926, on admettait que c'était le liquide folliculaire lui-même qui provoquait les modifications de l'œstrus après réabsorption par la séreuse paritonéale. ZONDEK avait même émis l'hypothèse que les modifications histologiques du cycle génital de la femme n'étaient liés qu'à la présence de quelques unités de folliculine contenues dans le liquide folliculaire du follicule mûr.

En 1927, ZONDEK et ASCHHEIM, par implation d'antéhypophyse à la souris impubère, apportaient une preuve permettant d'affirmer que le développement folliculaire était bien l'agent déterminant de la production de l'œstrus. A la même époque, PARKES, par action des rayons X, sur l'ovaire de souris adulte, prouvait qu'en l'absence de tout développement folliculaire, l'œstrus persistait périodique et même pouvait devenir continu. En 1931, dans son livre « Die Hormone des Ovarium », ZONDEK, qui avait repris des expériences avec SCHUBERT, arrivait à une conclusion bien discutable, à savoir qu'il n'y avait « aucun parallélisme entre les lésions anatomiques de l'ovaire et les troubles fonctionnels secon-

daïres aux lésions de cet organe ». L'idée dominante restant l'identité de la sécrétion du liquide folliculaire et de la sécrétion de la folliculine.

Les recherches d'ALLEN, PRAT, DOISY, FRANK, ZONDEK et ASCHHEIM, prouvaient la présence de la folliculine dans le corps jaune, en particulier dans le corps jaune humain et animal (vache, truie). Ce qui prouvait que le follicule n'était pas le seul tissu ovarien apte à sécréter la folliculine.

Pour apporter des preuves ayant quelque valeur biologique sur la sécrétion de la folliculine, on ne peut utiliser en aucun point les éliminations urinaires de la folliculine; on ne peut affirmer, en effet, sans réserve, que toute la folliculine urinaire est d'origine ovarienne.

GUY LAROCHE et SIMONNET viennent de montrer que chez la femme castrée, il peut y avoir persistance de l'élimination de la folliculine; c'est seulement par l'expérimentation et l'étude cytologique qu'on peut arriver à donner quelques bases à ce problème délicat. Nous avons repris les expériences liées aux conditions de sécrétion du liquide folliculaire et de la folliculine par l'étude du développement folliculaire et des états correspondants de la zone de Golgi dans les cellules de la granulosa nous a apporté quelques points nouveaux qui permettent peut-être une interprétation plus précise de l'ensemble des phénomènes observés.

Les expériences relatives à la sécrétion du liquide Folliculaire et de la Folliculine

1° *L'injection du liquide folliculaire à l'animal castré provoque l'œstrus* (FRANK, ALLEN, DOISY, CHAMPY, COURRIER, SIMONNET). Ces faits ont été tellement démontrés qu'il est inutile d'insister sur eux.

Rappelons seulement que le liquide folliculaire reste toujours peu riche en folliculine, tout au plus quelques unités souris par cm^3 , et que cette expérience démontre seulement la présence constante de folliculine dans le liquide folliculaire du follicule mûr.

2° *L'implantation d'hypophyse à la souris femelle impubère de 7 grs, détermine la maturation folliculaire* (ZONDEK, ASCHHEIM), et l'apparition secondaire des phénomènes liés à l'action de la folliculine chez l'animal impubère, caractérisée par la prolifération de la muqueuse utérine et vaginale avec kératinisation de cette dernière, il y a ici la preuve que le développement folliculaire s'accompagne de sécrétion de folliculine. Nous avons fait cette expérience dans le laboratoire du Professeur ASCHHEIM :

Le 20 octobre 1932 à 5 souris femelles de 6 à 8 grs, nous avons implanté sous la peau du dos environ 5 cent. d'antéhypophyse de bœuf. 100 heures après l'implantation, les animaux sont sacrifiés. Sur 3 animaux, il existe un œstrus complet. L'ovaire est augmenté de volume; on constate la présence de follicules et de corps jaune.

Avec SIMONNET, nous avons étudié un extrait antéhypophysaire aqueux qui, à des doses correspondant à 10 milligr. de poudre de glande, provoque le développement folliculaire avec l'apparition de l'œstrus. Ces faits ont été vérifiés par un très grand nombre d'auteurs, et il est considéré comme indiscutablement démontré que *le développement des follicules ovariens chez la souris impubère provoque l'œstrus* (Pl. II, fig. 7, 8, 9) (Pl. VII).

Ces expériences sont en faveur d'une relation de la sécrétion de la folliculine avec la maturation folliculaire.

3° *Action de la radiothérapie sur l'ovaire de souris* (1) PARKES, en 1926, après exposition aux rayons X et administration de doses variant de 300 à 500 R, on observe des processus dégénératifs au niveau de la granulosa.

(1) Nous adressons à M. le D^r Désgréz tous nos remerciements pour l'amabilité qu'il a eu de radiothérapher nos animaux.

Il y a atrésie folliculaire, la cavité folliculaire se comble, la thèque s'hypertrophie. Dans les premières semaines qui suivent l'action des rayons X, les follicules sont remplacés par une masse de tissu épithélioïde fortement vascularisé. Après 3 mois, l'ovaire a une structure apparemment homogène, constitué surtout par des cellules épithélioïdes qui possèdent un stroma fortement vascularisé. Ces éléments cellulaires sont pour beaucoup chargés de graisse. L'aspect morphologique général rappelle celui du corps jaune. On peut retrouver dans la partie superficielle de l'ovaire quelques éléments cellulaires qui ont conservé une disposition en couronne. Les ovocytes sont tous dégénératifs et ne sont plus représentés que par quelques taches acidophyles. Le noyau a généralement disparu (Pl. II, fig. 6).

Ces faits ont été confirmés par de nombreux auteurs : SCHUBERT et ZONDEK, SCHUGT, GELLER, FORD, DRIPS, sur le rat. GENTHER sur le cobaye a constaté que la périodicité du cycle œstral était liée à la présence de follicules, mais a pu observer la persistance de l'œstrus en l'absence de tout follicule développé.

Tous les auteurs sont d'accord pour admettre que chez la souris adulte, après action des rayons X, l'œstrus peut persister périodiquement, en l'absence de tout développement folliculaire.

Le tissu constituant l'ovaire est, par contre, l'objet de discussions variées; l'aspect morphologique a amené GELLER à considérer qu'il s'agissait d'un corps jaune atypique. ZONDEK, lorsque nous étions dans son laboratoire, nous a communiqué des préparations, résultats de ses expériences faites avec SCHUBERT, et admettait que la morphologie du tissu observé se rapprochait de celle du corps jaune.

Aucun de ces auteurs, par l'étude des réactions de la muqueuse utérine au déciduome expérimental de LOEB, n'a apporté la preuve que le tissu formé était fonctionnellement celui d'un corps jaune. L'étude cytologique n'a pas été faite.

On pouvait, à ces expériences, objecter que la radio-

thérapie n'avait fait que de détruire des follicules, sans faire disparaître la folliculine élaborée préalablement à l'action des rayons X.

PARKES, ROWLANDS et BRAMBELLS ont pu radiothé-raper des furets en janvier et voir apparaître deux mois plus tard les phénomènes de rut, en dehors de tout développement folliculaire. Les résultats obtenus n'ont pas été constant. Quand il n'existait pas de signes vagmaux de l'œstrus, on a pu trouver une réaction utérine.

Nous avons repris l'expérience de PARKES sur la souris; 21 animaux ont été radiothérapés. Les animaux n'ont été radiothérapés que sur la région lombosacrée. L'hypophyse et le corps thyroïde étant protégés contre l'action des rayons X par une plaque de plomb.

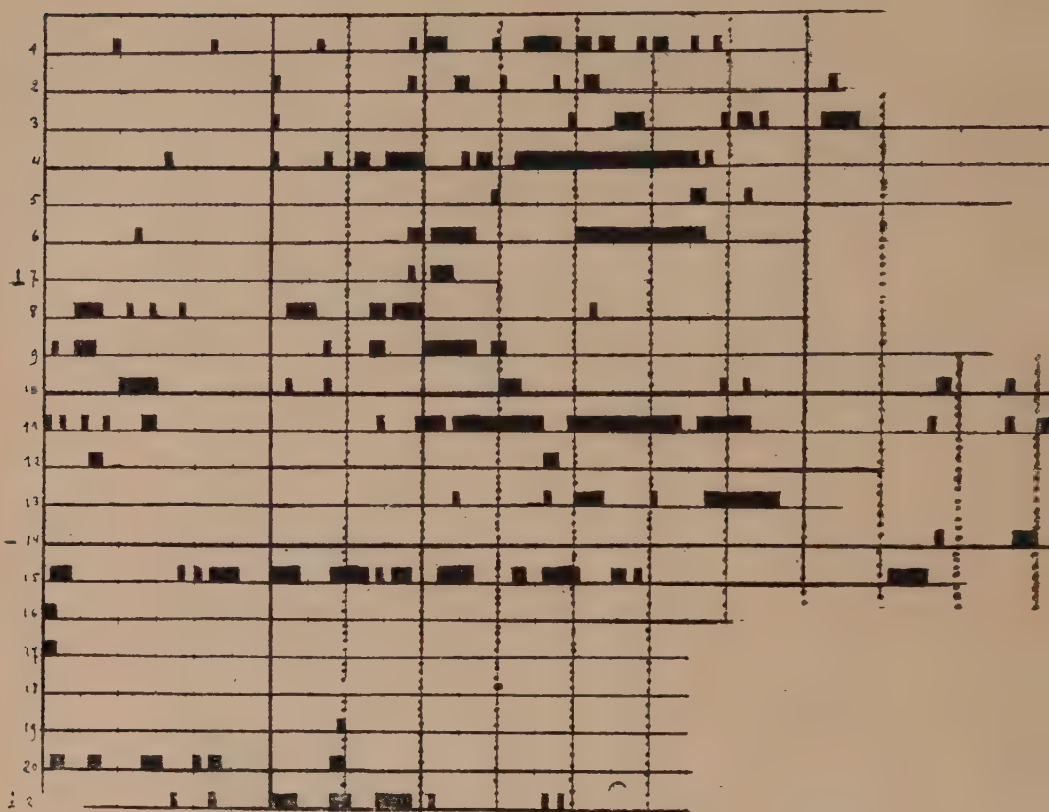
La dose du traitement unique mesuré à l'ionomètre de SOLOMON a été de 500 R. Le cycle génital des animaux avait, au préalable, été régulièrement suivi pendant un mois. Ils furent suivis quotidiennement 4 mois. Pendant toute la durée de l'expérience, 7 témoins furent suivis parallèlement. Le total des frottis de souris nécessités par cette expérience a été de plus de 3.500. Les animaux étant répartis en 4 séries de 7 : les animaux ont été prélevés au hasard de nos disponibilités et n'ont pu être triés quant à la régularité de leur cycle génital.

L'œstrus a été assez irrégulier, moins fréquent chez les animaux irradiés que chez les témoins. Le tableau résume la périodicité des cycles observés (1). Seules ont été portées les périodes d'œstrus complet avec cellules kératinisées. Pour 3 animaux, il y a eu des périodes d'œstrus continu de 24 jours, 17 jours et chez l'animal n° 11 une période d'œstrus continu de près de un mois et demi.

La Série I (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). — Les animaux ont été castrés deux mois et demi après action des rayons X,

(1) Nous tenons à remercier, tout spécialement M. Razavi, qui nous a apporté une précieuse collaboration dans l'exécution des très nombreux frottis nécessités par les expériences de radiothérapie.

castration délicate. L'œstrus a cessé chez tous les animaux castrés. Chez 2 animaux qui ont survécu à la castration pendant 1 mois et 10 jours, l'injection de 5 gamma de folliculine a provoqué un œstrus normal.



*Les traits horizontaux représentent un animal en expérience.
L'espacement des traits verticaux correspond à une durée de 10 jours; chaque marque noire
à une période d'œstrus complet (cellules kératinisées).*

La Série 2.3. devant être conservée pour l'étude cyto-
logique et l'étude de la production du déciduome expé-
rimental de LOEB, une mortalité importante nous a fait
réduire nos investigations à l'état cytologique.

Les ovaires des premiers animaux ont été coupés en
série et colorés à l'hématéine eosine et nous avons cons-

taté un état morphologique identique à celui décrit par PARKES et ZONDEK. Nous n'avons pas constaté de différences importantes entre les ovaires des animaux étudiés, qu'il y ait ou non persistance d'œstrus.

Le tissu ovarien est généralement homogène; on retrouve cependant par places quelques plages plus claires. On trouve un stroma fortement développé. Beaucoup d'éléments sont spongiocytaires. La vascularisation est intense. On retrouve dans le cortex ovarien des éléments ayant conservé la disposition radiée des follicules jeunes, mais l'ovocyte a disparu.

L'étude cytologique faite sur les animaux des séries 2 et 3 n'a pas été réussie quant à la zone de Golgi. La fixation par la méthode DIETRICH PARAT et la coloration de VOLKONSKY a permis de montrer que l'ovaire est constitué par des cellules qui, par leurs dimensions, se rapprochent des cellules interstitielles du lapin, leur protoplasme est aréolaire et pour certaines contiennent de nombreuses granulations acidophiles; cette morphologie les rapproche des cellules dites interstitielles normalement trouvées dans l'ovaire de souris adulte ou impubère et dont nous préciserons la morphologie dans l'étude que nous ferons de l'action des hormones antéhypophysaires sur ces éléments cellulaires. De l'ensemble de ces faits, on peut conclure : Que le tissu formé après action des rayons X est assimilable pour une part au tissu interstitiel de l'ovaire de souris adulte. BOUIN, LIMON ont montré que la glande interstitielle était formée aux dépens de la thèque des follicules atrophiques. On ne peut, sur ces expériences, en raison de l'impossibilité qu'il y a à attribuer à chaque élément cellulaire une fonction spéciale, en tirer des notions précises pour le tissu interstitiel normal.

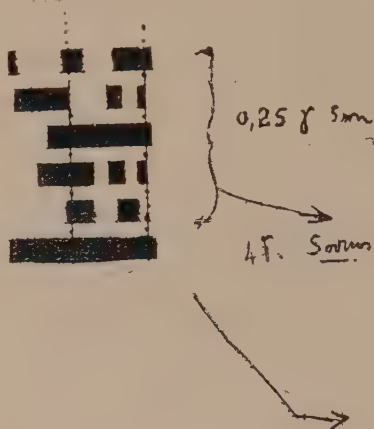
Le seul fait indiscutablement prouvé est l'existence d'œstrus périodique ou continu en dehors de toute maturation folliculaire chez la souris (PARKES). Des faits de ce genre viennent d'être signalés chez le rat impubère hypophysectomisé après injection d'hormone dite antéhypophysaire trouvée dans l'urine de femme en-

ceine (EVANS et COLLIP). LIPSCHUTZ les a signalés chez la souris impubère normale après injection d'hormone antéhypophysaire.

La persistance de l'œstrus en l'absence du développement folliculaire, ne peut être généralisée à tous les mammifères. LACASSAGNE, dans ses expériences plus anciennes faites sur le lapin, avait conclu à la disparition du rut après action des rayons X sur l'ovaire.

4° *L'injection quotidienne de doses de folliculine inférieures à l'unité rat reproduit chez l'animal castré des phénomènes d'œstrus périodiques* (DEL CASTILLO).

— 5 souris castrées depuis un mois reçoivent 0,25 gamma de folliculine deux fois par semaine en injection huileuse; une souris, à partir du huitième jour, fait de l'œstrus continu, les 4 autres ont un cycle œstral irrégulièrement périodique et non réglé par le rythme des injections.



Le traits horizontaux représentent un animal en expérience.

L'espace des traits verticaux correspond à une durée de 10 jours; chaque marque noire à une période d'œstrus complet (cellules kératinisées).

5 souris castrées depuis un mois reçoivent 4 gamma de folliculine dans des conditions similaires et font de l'œstrus continu.

Les animaux n'ont été suivis que pendant un mois; chez 5 souris adultes non castrées recevant 0,25 γ de folliculine, l'œstrus persiste, périodique, mais tend à devenir plus prolongé et plus rapproché; chez les animaux recevant 4 gamma de folliculine, l'œstrus est devenu continu. On peut conclure avec DEL CASTILLO, que l'injection de doses faibles de folliculine chez l'animal

castré peuvent, en injections répétées et continues, déterminer des signes d'œstrus périodiques.

On peut résumer ainsi l'ensemble de ces expériences :

1° ALLEN et DOISY, présence de la folliculine dans le liquide folliculaire;

2° ZONDEK, ASCHHEIM, développement folliculaire accompagné de la production du liquide folliculaire, suivie de l'apparition de l'œstrus;

3° PARKES, en l'absence de tout développement folliculaire et de persistance de sécrétion de la folliculine;

4° DEL CASTILLO, l'injection continue de faibles doses de folliculine détermine l'œstrus périodique.

DISCUSSION DES FAITS.

Rien n'oblige à penser que le liquide folliculaire dans le follicule en développement est l'agent déterminant de l'œstrus. On n'a jamais apporté la preuve du passage du liquide folliculaire dans le sang ou la lymphe, à partir du follicule en développement. On a constaté la simultanéité des processus congestifs et de ceux du développement folliculaire.

En serrant de près les faits, on pourrait interpréter ces expériences en admettant que le liquide folliculaire n'est pas l'agent déterminant l'œstrus.

Dans l'expérience d'ALLEN DOISY, l'œstrus est provoqué par la folliculine contenue dans le liquide folliculaire. ZONDEK, ASCHHEIM, par l'implantation des cellules thécales de follicules humaines, ont été amenés à penser que c'était au niveau des cellules de la thèque que se faisait la sécrétion de folliculine. On peut penser que la sécrétion de la folliculine par les cellules thécales est contemporaine de la sécrétion du liquide folliculaire par les cellules de la granulosa et que l'apparition constante de la folliculine dans le liquide du follicule mûr est un phénomène secondaire lié au développement folliculaire.

Dans l'expérience de PARKES, l'hypertrophie interstitielle secondaire à la radiothérapie a supprimé la sécrétion du liquide folliculaire par action destructrice des rayons sur les cellules de la granulosa, mais n'a pas supprimé la sécrétion de la folliculine par les cellules thécales transformées en cellules interstitielles (BOUIN-LIMON). L'injection continue de folliculine avec œstrus périodique pourrait faire considérer que les conditions d'apparition de l'œstrus et du développement folliculaire sont sous une influence commune et que les faits relatifs aux implantations antéhypophysaires à la souris impubère obligent à admettre que l'œstrus est dépendant de la maturation folliculaire. On peut admettre la possibilité de la simultanéité de la sécrétion du liquide folliculaire et de la folliculine, mais la non identité de ces deux sécrétions.

L'étude cytologique seule peut-être permettra de préciser les conditions de sécrétion du liquide folliculaire.

ETUDE MORPHOLOGIQUE DU DEVELOPPEMENT FOLLICULAIRE

Le développement folliculaire amène l'ovocyte à l'état qui correspond à l'apparition des mitoses de maturations. Phénomène fondamental de toute reproduction sexuée, elle est caractérisée par la réduction de moitié du nombre des chromosomes de l'ovocyte. Cette réduction chromatique se produit au moment de la première mitose de maturation, qui coïncide, en général, avec l'ovulation. Le développement folliculaire, la formation du corps jaune, en sont des phénomènes relatifs. Nous allons résumer brièvement les processus de l'ovogénèse.

L'OVOGÉNÈSE

Les premières études ont été faites par VAN BENEDEN, O. HERTWIG. De WINIWARTER, chez le lapin, en a précisé les différents stades ; ses conclusions ont été confirmées par de nombreux auteurs. On peut distinguer trois phases.

Une période germinative qui se réalise au cours du développement embryonnaire. Les gonocytes primaires contenus dans l'épithélium germinatif et dans les cordons de P. F. LÜGER présentent de nombreuses mitoses qui engendrent les *ovogonies*. Ce sont des éléments dont la multiplication se poursuit par cynèses somatiques jusqu'au 10^e jour après la naissance chez le lapin, constituant l'ensemble des éléments à partir duquel se différencieront les ovocytes.

Une période d'accroissement. — Elle débute après la dernière mitose des ovogonies. De WINIWARTER a pu montrer que, durant cette période d'accroissement, les noyaux présentent toute une série de transformations, qui caractérisent la prophase de la mitose de maturation réductionnelle. Les processus de différenciation nucléaires sont très complexes. « Il existe deux stades réticulés où la chromatine du noyau est disposée en cordon; le cordon lui-même, une fois formé, devient double, puis il est simple, puis il redevient une seconde fois double. L'ensemble du réseau chromatique nucléaire se rassemble en un amas en forme de nucléole, qui persiste pendant la période d'accroissement de l'ovocyte, les éléments chromosomiques tassés dans le corpuscule nucléolaire y conservent l'organisation acquise. C'est l'état du noyau dictyé. Il correspond à celui des ovocytes en croissance, tel qu'on le trouve dans le cortex ovarien du lapin adulte. Fait capital, les chromosomes tassés dans le corpuscule nucléolaire y conservent l'organisation acquise et se déploient subitement quand apparaît la première mitose de maturation.

La période de maturation survient à la fin du développement folliculaire, au moment de l'ovulation; c'est alors que se produit la première mitose de maturation avec expulsion du premier globule polaire.

Il y a eu en même temps réduction de moitié du nombre des chromosomes, au moment où se produit la première mitose de maturation. Ce phénomène général est fondamental et constant dans toute reproduction sexuée.

Cette première mitose de maturation, dite hétérotypique, est réductionnelle; une deuxième mitose lui succède; elle est équationnelle et s'accompagne de l'expulsion du deuxième globule polaire — sans nouvelle réduction du nombre des chromosomes. Les globules polaires dégénèrent. Ces faits ont été particulièrement étudiés par SOBOTTA chez la souris, par LAMS chez le cobaye.

La réduction chromatique existe parallèlement lors de la formation des spermatozoïdes. Pour un ovocyte de premier ordre, on a un seul ovule mûr. Le premier globule polaire expulsé peut faire une cynèse abortive; le deuxième globule polaire ne se segmente pas.

Pour un spermatocyte de premier ordre, on a 4 spermatozoïdes, la division protoplasmique suivant celle du noyau lors de la formation des spermatozoïdes.

LE DÉVELOPPEMENT FOLLICULAIRE

1° *Follicule sans cavité folliculaire* (voir planches 3 et 4).

Le follicule primaire contenu dans le cortex ovarien est entouré par quelques cellules plates. Pour des raisons inconnues, cet ovocyte augmente de volume, les cellules qui l'entourent deviennent plus hautes et lui constituent une première couronne très régulièrement ordonnée. En même temps que ces transformations, l'ovocyte augmente considérablement de volume. Le noyau ne présentant aucune modification. Les cellules qui constituent la première assise se segmentent et constituent une deuxième assise concentrique à la première et régulièrement orientée autour de l'ovocyte, c'est la *couronne radiaire*. Ces deux assises sont les premières cellules de la *granulosa*. Elles sont entourées par quelques cellules d'aspect conjonctif où l'on retrouve cependant un réseau capillaire relativement important. Les éléments cellulaires périphériques constituent la *thèque*. La *granulosa* est *avasculaire* et le reste durant toute la période du développement folliculaire. L'épaisseur de la *granulosa* augmente et est constituée par 5 ou 6 assises de cellules dont 2 sont très régulièrement ordonnées : ce sont l'assise périphérique que l'on pourrait appeler « *couronne folliculaire* » et l'assise périovocytaire qui constitue la *couronne radiaire*. Les cellules de la *thèque* sont mieux différenciées : les unes internes,

volumineuses, disposées sur une ou deux rangées d'épaisseur, ont un aspect épithéloïde et sont séparées par des éléments conjonctivo-vasculaires, ils constituent la thèque interne; les éléments cellulaires plus externes conservent un aspect conjonctif et constituent la thèque externe. Cette description classique correspond aux phénomènes observés chez le lapin, chez le rat et la souris. La différenciation de la thèque interne et de la thèque externe sur les follicules jeunes est beaucoup moins nette.

Apparition de la cavité folliculaire (voir planches 4 et 5)

Elle se fait toujours de façon semblable chez le même animal.

Chez le lapin, quelques déhiscences apparaissent dans les cellules de la granulosa, le liquide folliculaire se forme, et l'ovocyte reste entouré par un amas de cellules de granulosa, qui sont réunies à la couche périphérique par des travées plus ou moins volumineuses. L'ovocyte, au cours du développement du follicule, ayant tendance à rester au centre du follicule (fig. 15).

Chez le rat et, plus particulièrement, chez la souris, à 2 extrémités d'une diamètre folliculaire, apparaissent 2 cavités d'abord séparées, qui, en se rejoignant, vont constituer une calotte où l'ovocyte paraît saillir. Il reste pariétal et entouré par un amas de cellules constituant le « cumulus oophorus » (fig. 16).

Le liquide folliculaire sur les coupes en coloration à l'hématéine eosine reste très faiblement coloré et de texture granuleuse.

Le follicule jeune avec cavité folliculaire formée (voir planche 4)

De la périphérie vers le centre, on trouve les deux thèques, puis la granulosa.

La première couche de cellule est d'aspect conjonctif et constitue la thèque externe.

La deuxième couche de cellules constitue une lame peu épaisse : la thèque interne. Elle est formée par des éléments plus volumineux, d'aspect épithélioïde. On y trouve un double réseau vasculaire : un à la partie externe de la thèque et un à sa partie interne en contact direct avec les cellules de la couronne folliculaire.

La différence des deux thèques reste peu nette chez la souris, beaucoup plus nette chez le rat et le lapin.

La granulosa est constituée par plusieurs couches de cellules, qui sont accolées de façon lâche chez le lapin ; seule l'assise de la couronne folliculaire ayant une disposition régulière.

Chez la souris et chez le rat, les éléments cellulaires de la granulosa sont beaucoup plus serrés et la cavité du follicule est complètement libre, l'ovocyte étant logé dans la saillie pariétale du cumulus oophorus.

Le follicule mûr (voir planche 5)

C'est à un stade précédant la maturation complète que le développement folliculaire s'arrête chez le lapin. En l'absence du coït, par un mécanisme sur lequel nous reviendrons, le follicule s'atrophie et différencie la glande interstitielle à partir des cellules thécales.

S'il y a eu coït, les follicules déjà développés se congestionnent et augmentent rapidement de volume, deviennent fortement saillants et distendus à la surface de l'ovaire. Une petite hernie se fait à leur surface et c'est à ce niveau que se fera la rupture. Celle-ci se produit environ vers 10 à 15 heures après le coït ou même un peu plus tard. Ces faits ont été particulièrement étudiés par WALTON et HAMMOND. Il est quelques points qu'il est capital de noter chez le lapin, entre la période qui suit le coït et l'ovulation qui lui succède, il existe une courte phase de *développement folliculaire*, précédant la transformation lutéinique. Chez la souris comme chez le

rat, le développement folliculaire et l'ovulation est spontanée.

De l'ensemble de ces caractères morphologiques, il faut particulièrement retenir :

La structure endocrinienne de la thèque interne,

L'absence de vascularisation de la granulosa. •

ETUDE CYTOLOGIQUE DU DEVELOPPEMENT FOLLICULAIRE

Les problèmes posés par l'étude cytologique n'ont été poussés que dans leur étude protoplasmique. L'étude histochimique n'a pas été faite.

Nous devons, avec PARAT, poursuivre nos recherches par l'étude en coloration vitale à l'étuve en sérum hépariné, afin de déterminer, de façon plus précise, par la coloration au Rouge neutre, l'assimilation que nous avons faite de la zone de Golgi et du vacuome. L'étude du chondriome a été faite par VAN DER STRICHT (1905), COME (1908). Plus récemment, les travaux d'HORRENBERGER, de CHYDENIUS ont apporté des précisions sur le chondriome des cellules folliculeuses. Les descriptions varient assez considérablement suivant les auteurs. Les techniques mitochondriales restent toujours délicates. Si une fixation n'est pas parfaite, on peut obtenir des aspects morphologiques très différents. L'étude, même poussée à des grossissements de 1.700 à 1.800 diamètres, ne nous a pas permis de suivre les phénomènes de vacuolisation mitochondriales admis par HORRENBERGER.

L'étude du vacuome des cellules folliculaires dans ses rapports avec l'apparition du liquide folliculaire n'a pas, croyons-nous, encore été faite. Nous n'avons trouvé dans la littérature, qu'une image de paroi de follicule humain à l'état de maturité dans un article publié en 1924 par BETHEL et GATENBY sur la formation du corps jaune, et des images d'ovocytes et de leurs cellules environnantes, dans un article de NIHOUL, paru dans la Cellule en 1926. L'auteur a étudié l'ovocyte du lapin. Il paraît avoir étudié surtout que les premiers stades de différenciation de l'ovocyte et les premiers stades de la segmentation de l'œuf.

LE CHONDRIOME (1)

CHEZ LE LAPIN.

L'ovocyte.

Le cytoplasme ovocytaire contient toute une série d'enclave dont nous n'avons pas repris l'étude.

Le chondriome est extrêmement important : on trouve de volumineuses granulations acidophiles disposées en plages condensées figurant une disposition largement aréolaire.

Les conditions de formation des enclaves de l'ovocyte ont été l'objet de discussions multiples. D'après les travaux de PARAT sur les ovocytes des métazoaires inférieurs, on peut admettre que les grains de vitellus protéique sont élaborés sans intervention directe du chondriome. Ils sont élaborés au niveau du vacuome. Dans le follicule jeune ne possédant que quelques assises cellulaires, le chondriome a une disposition variable, suivant les éléments considérés.

La granulosa.

Dans les follicules très jeunes, les cellules de la couronne folliculaire, on trouve des mitochondries nombreuses au pôle basal de la cellule et orientées suivant son axe principal. Au pôle apical de la cellule, le chondriome est enchevêtré et sans orientation précise. Dans les cellules de la couronne radiaire, le chondriome prédomine dans la partie de la cellule qui n'est pas en contact avec le

(1) Nous adressons nos très sincères remerciements à notre maître le Prof. ag. P. CHEVALLIER, qui nous a prêté son objectif à immersion Zeiss, 120, de son microscope personnel.

chorion de l'ovocyte, l'orientation générale du chondriome est moins précise, que pour les cellules de la couronne folliculaire.

Dans les follicules possédant une cavité folliculaire différenciée ou en voie de différenciation (voir planche 1)

Dans les cellules de la granulosa ayant une orientation précise de leur chondriome, le pôle apical est occupé par un enchevêtrement de mitochondries plus ou moins différenciées; sur certaines cellules, ce pôle est plus clair, le protoplasme est aréolaire, ce qui correspond vraisemblablement à une sécrétion de liquide folliculaire. Pour les cellules de la granulosa aussi bien que pour les cellules qui se trouvent autour de l'ovocyte, le protoplasme reste tassé autour du noyau, prédominant sur un espace relativement étroit que l'on trouve bourré de granulations acidophiles et de quelques mitochondries — le protoplasma de la cellule semble distendu par le produit élaboré, constitué par le liquide folliculaire, sans qu'on puisse arriver à mettre en évidence de transformations directes entre cet état et le chondriome.

Sur les préparations fixées au DIETRICH PARAT et colorées par la méthode de VOLKONSKY, le noyau des cellules de la granulosa, apparaît comme formé par de volumineuses masses chromatiques, franchement séparées les unes des autres et surtout nombreuses à la périphérie du noyau, celui-ci possédant une membrane nucléaire épaisse et régulièrement circulaire.

Les cellules de la thèque.

Dans les follicules très jeunes, les deux thèques sont peut différenciées très rapidement : les cellules de la thèque interne prennent un aspect épithélioïde, les cellules de la thèque externe conservent un aspect conjonctif et leur protoplasme, faiblement coloré en jaune, ne possède que de rares mitochondries.

Les cellules de la thèque interne ont une structure franchement épithéliale. Le protoplasme est bourré de mitochondries qui, dans certaines cellules, prennent un caractère granuleux. Les rapports de ces éléments cellulaires avec les capillaires sont des plus nets, et apparaissent de façon évidente sur les préparations colorées par la méthode de VOLKONSKY. Les globules rouges apparaissent en rouge brique très intense. Le noyau est ovulaire et allongé; suivant la circonférence folliculaire, il existe un ou deux nucléoles volumineux, la membrane nucléaire est très mince.

LA ZONE DE GOLGI

Le matériel de travail utilisé a été à la fois la souris, le rat, le lapin (voir planches 3,4, 5, 6).

Des difficultés techniques nous ont empêché de faire une étude complète de l'ovaire de souris. Le rat s'est montré un matériel plus favorable. Le matériel de choix à été l'ovaire de lapin. Chez cet animal, l'ovulation étant provoquée, on peut aisément avoir des follicules d'âge déterminé. L'énorme inconvénient pour l'étude des ovocytes est la nécessité de très nombreuses coupes en série. En tout, 64 blocs ont été coupés, 27 ovaires de souris ont été coupés en série : 4 seulement ont donné de très bonnes images d'imprégnation, 6 ovaires de rats ont été étudiés, 5 ont été réussis.

30 ovaires de lapins ont été étudiés, 23 seulement ont donné de bonnes préparations pour l'étude des follicules.

ETUDE CHEZ LE LAPIN

L'ovocyte

L'ovocyte du follicule primaire (pl. 3, fig. 11) dont les cellules périphériques sont en voie de différenciation possède une zone de Golgi très bien différenciée, accolée au noyau et occupe une surface égale à environ $1/10^e$ du noyau. La structure est d'apparence réticulée, avec quelques nodosités à la jonction des mailles du réticulum.

L'ovocyte du follicule ayant une seule assise cellulaire (pl. 3, fig. 12) possède une zone d'imprégnation argentique périphérique située à la face interne du cho-

tion. Cette zone d'imprégnation est constituée par des éléments volumineux agglomérés en taches et dont la structure n'est pas réticulée. On trouve, disséminés dans l'ovocyte, des éléments de volume moindre et d'importance variable. La zone de Golgi juxta-nucléaire n'est plus visible. Le chorion est alors mince, nous avons souvent cherché des images de pénétration à travers les membranes de l'ovocyte, sans pouvoir en observer d'indiscutables; comme semblent l'avoir vu BHATTACHARYA, DAS et DUTTA chez TESTUDO GRAECA.

Quand l'ovocyte est coupé de façon tengantielle, certaines images peuvent prêter à confusion.

Dans le follicule possédant deux assises cellulaires, l'ovocyte a une structure similaire, mais le chorion s'épaissit vite, double au moins d'épaisseur.

Dans les ovocytes contenus dans les follicules plus âgés et possédant une cavité franchement différenciée, on retrouve à la face interne du chorion des images d'imprégnation de vacuome. En général, les images obtenues montrent une structure finement granuleuse.

Dans les ovocytes contenus dans les follicules mûrs, le vacuome paraît réduit à de très fines granulations. Nous n'avons pas un matériel suffisant d'ovocytes contenus dans des follicules mûrs pour pouvoir conclure sur ce point. Au cours du développement folliculaire, l'ovocyte ne paraît pas avoir une zone de Golgi juxta-nucléaire spécialisée et franchement différenciée.

Sur une pièce expérimentale de follicule mûr, en transformation lutéinique avec ovule inclus, nous avons pu observer des signes de segmentation parténogénétique. Dans chacun des blastomères, il existait une volumineuse zone de Golgi.

L'étude des différents stades de développement de la granulosa étant très complexe, nous étudierons séparément les cellules de la couronne radiaire et les cellules de la couronne folliculaire et les cellules bordantes de la cavité folliculaire.

Les cellules de la couronne radiaire

La zone de Golgi a une topographie variable. Quand elle sera située entre le noyau des cellules de la couronne radiaire et le chorion, nous dirons que la zone de Golgi est en *topographie ovocytaire* (pl. 3, fig. 12); quand la zone de Golgi sera située entre le noyau de la couronne radiaire et la paroi distante du follicule, nous dirons que la zone de Golgi est en *topographie exoovocytaire* (pl. 6, fig. 17).

a) *Dans le follicule primaire au début de son développement* (pl. 3, fig. 11), les cellules qui constitueront la granulosa s'orientent peu à peu vers l'ovocyte, et ont une zone de Golgi qui, de latérale, se met en topographie ovocytaire.

b) *Dans le follicule possédant une seule assise* (pl. 3, fig. 12) l'ordination des cellules est parfaitement régulière, toutes les cellules ont leur zone de Golgi en topographie ovocytaire.

c) *Dans le follicule possédant deux assises cellulaires* (pl. 4, fig. 13, et pl. 6, fig. 19), il existe chez le lapin une période où les cellules de la corona radiata possèdent une zone de Golgi en topographie exoovocytaire; il y a là une inversion curieuse de la topographie relative des cellules de la corona radiata nouvellement différenciées. L'orientation exoovocytaire des éléments cellulaires de la couronne radiaire peut atteindre les 9/10^{es} de ses cellules. Ces phénomènes ne sont pas toujours aussi précis, il y a cependant constamment une orientation irrégulière et à prédominance exoovocytaire des cellules de la corona radiata nouvellement formée.

d) *Dans le follicule avec cavité en voie de la différenciation*, cette topographie de la zone de Golgi des cellules de la couronne radiaire persiste.

e) *Dans le follicule dont la cavité est très nettement différenciée* (Pl. 5, fig. 15), l'orientation de la zone de

Golgi tend à devenir ovocytaire. Les cellules périovocytaires ont un protoplasme amassé dans la région de la zone de Golgi, toute une partie de la cellule n'est plus constituée que par une plage claire tournée vers la cavité folliculaire.

f) *Dans le follicule mûr* (pl. 5, fig. 15), les cellules de la couronne folliculaire ont une zone de Golgi à orientation ovocytaire.

Les cellules de la couronne folliculaire

Follicule jeune (pl. 4, fig. 14).

a) Durant toute la première période du développement folliculaire jusqu'à un stade avancé de la différenciation de la cavité folliculaire, les cellules possèdent une zone de Golgi orientée très régulièrement vers le centre de la cavité folliculaire.

Follicule mûr (pl. 5, fig. 15).

b) Dans le follicule mûr, cette orientation est moins précise et l'ensemble des cellules conserve une zone de Golgi endofolliculaire; certaines ont une zone de Golgi en position latéronucléaire ou même exofolliculaire, c'est-à-dire que pour ces cellules, la zone de Golgi est entre le noyau et la thèque interne.

Les cellules de la couronne marginale

Nous appellerons ainsi les éléments qui bordent la cavité folliculaire, et qui sont les premiers à sécréter le liquide folliculaire.

Différenciation de la cavité folliculaire (pl. 4, fig. 14 et pl. 6, fig. 16).

a) Dans les follicules ne possédant que 6 ou 8 assises de cellules de granulosa, on voit apparaître une plage

homogène, qui correspond à la première gouttelette de liquide folliculaire sécrétée. Au tout premier stade de la formation de la cavité, l'ensemble des cellules qui bordent la cavité ont leur zone de Golgi généralement orientée vers la cavité; mais, très rapidement, les cellules bordantes de la cavité en développement ont leur zone de Golgi qui se déplace et se met en position rétro-nucléaire. La zone de Golgi se trouvant située entre le noyau des cellules de la couronne marginale et la paroi folliculaire en direction exofolliculaire. Les cellules de la granulosa située entre la couronne marginale et la couronne folliculaire n'ont pas d'orientation précise de leur zone de Golgi. Il en est de même pour les cellules périovocytaires.

Au fur et à mesure que la sécrétion du liquide folliculaire accompagnée du développement du follicule devient plus importante, les cellules de la granulosa ont leur zone de Golgi qui tend à se mettre en position rétro-nucléaire. Cette transformation se faisant d'abord sur les cellules bordantes, se produit ensuite sur les couches avoisinantes, la transposition se faisant d'abord sur les couches internes de cellules de la granulosa. A première lecture, l'orientation de la zone de Golgi paraît indifférente. Sur les follicules mûrs, l'étude des stades successifs montre la rétro-position progressive de la zone de Golgi, ce qui oriente vers l'ovocyte la zone de Golgi des cellules de la corona radiata et vers la thèque la zone de Golgi de quelques cellules de la couronne folliculaire. (Comparer fig. 14 et fig. 15, pl. 4 et 5.)

Dans les cellules bordantes, le début de la sécrétion du liquide folliculaire est caractérisé par l'apparition d'une aréole claire volumineuse, située au pôle interne de la cellule; à l'autre pôle, on trouve le protoplasme réuni en arrière du noyau, et c'est dans cette région que le vacuome est imprégné. La zone de Golgi est constituée par un ensemble finement réticulé dont les mailles irrégulières présentent des nodosités relativement volumineuses.

Les cellules de la thèque (pl. 4 et 5, fig. 14 et 15)

Les cellules de la thèque interne possèdent une zone de Golgi volumineuse, poussiéreuse, qui n'est pas orientée vers la cavité folliculaire; la plupart des éléments ont leur zone de Golgi latéro-nucléaire, ce qui donne à l'ensemble l'aspect d'un cercle doublant extérieurement la couronne folliculaire. La différence d'orientation de la zone de Golgi, des éléments de la thèque et de la granulosa est évidente.

Les éléments de la thèque externe possèdent une zone de Golgi étroite située à une des extrémités du noyau, qui est très allongé.

Le tissu interstitiel, très important chez le lapin, entoure les follicules; la zone de Golgi n'y a pas de position régulière. Elle reste assez étroite, accolée au noyau et ayant un diamètre égal à environ 1/3 de celui-ci. Ses cellules sont très volumineuses.

L'Atrésie folliculaire

En l'absence du coït, c'est l'évolution normale du follicule arrivé au stade de maturation incomplète.

Le phénomène essentiel est l'hypertrophie de la thèque qui se fait surtout aux dépens de la thèque externe et de la thèque interne; les cellules augmentent de volume, leur protoplasme devient aérolaire, le noyau sphérique, la zone de Golgi s'étale, perd toute orientation, située dans les cellules de la thèque externe à une des extrémités du noyau, elle devient plus volumineuse et conserve son aspect réticulé. Il y a surtout hypertrophie cellulaire sans hyperplasie.

Les processus de développement folliculaire et la sécrétion du liquide folliculaire s'arrêtent.

Le premier phénomène en date est la perte d'orientation régulière des cellules de la couronne folliculaire; un grand nombre d'éléments cellulaires de la granulosa présentent des signes dégénératifs, s'imprègnent en masse par l'argent. Les cellules de la couronne margi-

nale tombent dans la cavité folliculaire. La couronne radiaire présente également des signes dégénératifs.

Quand le liquide folliculaire a disparu sans qu'il y ait d'image précise liée à sa résorption, le centre du follicule est occupé par un tissu conjonctif lâche, où l'on trouve éparpillées des cellules dont beaucoup possèdent une zone de Golgi très volumineuse. Les cellules périphériques de la thèque, pénétrées de cloisons conjonctives lâches, différencient le tissu interstitiel.

Nous avons pu, dans un cas, observer des images de pénétration des éléments de Golgi à travers le chorion : l'ovocyte était en mitose (fig. 18, pl. 6).

Ce fait permet de penser que le mécanisme qui déclenche les mitoses de maturation de l'ovocyte contenu dans un follicule en ovulation ou inclus dans un follicule en atresie est très voisin.

ETUDE CHEZ LE RAT

On retrouve dans l'ensemble, chez cet animal, les dispositions structurales que nous avons signalées chez le lapin; l'ovocyte et la granulosa sont cependant un peu différents.

L'ovocyte conserve pendant une grande partie de son développement, une zone de Golgi justa-nucléaire tellement différenciée. On retrouve à la phase interne du chorion une imprégnation très nette du vacuome. Le chorion est beaucoup moins épais chez le rat que chez le lapin.

Les cellules de la corona Radiata ont une topographie exoovocytaire beaucoup plus régulière que le lapin, et cet état semble persister sur le follicule en développement déjà avancé (pl. VI, fig. 17).

Les cellules de la couronne folliculaire ont leur zone de Golgi très régulièrement orientée vers le centre de la cavité folliculaire.

Les cellules de la couronne marginale ont une zone de Golgi rétro-nucléaire orientée vers la paroi folliculaire.

Les cellules de la granulosa ont, dans l'ensemble, une

orientation générale plus précise vers le centre de la cavité folliculaire.

Les cellules de la thèque sont moins bien différenciées que chez le lapin, mais on retrouve des aspects analogues. Le tissu interstitiel environnant des follicules contraste par l'absence totale d'orientation de la zone de Golgi.

ETUDE CHEZ LA SOURIS (pl. 6, fig. 16)

Nous n'avons pas pu arriver à obtenir de bonnes images d'imprégnation argentique sur des follicules mûrs; nous n'avons que deux pièces expérimentales après action de l'hormone de maturation folliculaire qui nous aient donné des images d'imprégnation incomplète de la granulosa. Il est curieux de constater, que dans ces cas, c'est la couronne radiaire et les cellules du cumulus oophorus, qui seules sont restées bien différenciées et paraissent posséder une zone de Golgi en topographie exoovocytaire. Nous avons réussi quelques très bonnes préparations sur des ovaires de souris impubères.

L'ovocyte. — Le follicule n'ayant qu'une seule assise cellulaire possède à la face interne du chorion une zone d'imprégnation assez régulière.

Dans les follicules plus âgés, l'imprégnation argentique permet de mettre en évidence des granulations éparses dans tout le cytoplasme de l'ovocyte.

Les cellules de la couronne radiaire ont une orientation exoovocytaire très régulière. Cet aspect est particulièrement évident sur les follicules ne possédant que deux assises de cellules du centre vers la périphérie; on trouve le noyau de l'ovocyte, le chorion, les noyaux de la corona radiata, leur zone de Golgi correspondante, la zone de Golgi des cellules de la couronne folliculaire, les noyaux de la couronne folliculaire à la thèque.

Cette topographie exoovocytaire des cellules de la corona radiata se retrouve très nettement sur les follicules plus âgés.

Les cellules de la couronne folliculaire ont une zone

de Golgi en topographie endofolliculaire très régulièrement orientée. Les cellules de la granulosa sur les follicules jeunes ne possèdent pas de cavité folliculaire, et ont une orientation générale assez régulière vers le centre de la cavité folliculaire.

Sur les follicules plus âgés où le liquide folliculaire commence à apparaître, au tout premier stade du développement de cette cavité, on obtient des images très régulières et dont la morphologie résume l'ensemble de la description que nous venons de donner pour le lapin et pour le rat.

L'ovocyte a un noyau volumineux, sans zone de Golgi juxta-nucléaire nettement différenciée. Il n'existe pas de zone de Golgi à la face interne du chorion. L'ovocyte est régulièrement parsemé de granulations argento-philés. Les cellules de la *corona radiata* ont leur zone de Golgi en situation *exoovocytaire*. Les cellules de la *couronne folliculaire* ont leur zone de Golgi en topographie *endofolliculaire très régulière*. Il est particulièrement intéressant de noter l'aspect de la couronne marginale, la formation de la cavité folliculaire chez la souris se fait par apparition simultanée de deux cavités en positions opposées dans le follicule jeune.

Au moment où la cavité apparaît, les cellules de la *couronne marginale* (pl. 6, fig. 16, n^{os} a et b), qui sont les premières à sécréter le liquide folliculaire, ont leur zone de Golgi orientée vers la cavité qui se forme; mais, très rapidement, ces éléments ont leur zone de Golgi qui, se déplaçant, devient latéro-nucléaire, puis tous les éléments ont une zone de Golgi rétro-nucléaire. En allant du centre de la cavité vers l'extérieur, on trouve successivement le liquide folliculaire, le noyau des cellules marginales, leur zone de Golgi.

INTERPRETATION DES FAITS CYTOLOGIQUES

Nous admettrons qu'une cellule est vraisemblablement en période d'élaboration quand elle possède un condriome important, une zone de Golgi très différenciée présentant des variations nettes de dimension et de structure.

La zone de Golgi pourra être considérée comme dominant, en général, l'orientation sécrétoire d'une cellule; mais, deux réserves sont à faire, et, dans le cas présent, sont particulièrement importantes :

1°) Si la cellule est bourrée par son produit d'élaboration, la zone de Golgi se déplace au fur et à mesure de la distension cellulaire (GIROUD, FEYEL).

2°) Si la cellule est soumise à des phénomènes distensifs externes, la zone de Golgi peut se trouver déplacée (CHAMPY).

Dans les conditions du développement folliculaire, ces deux réserves peuvent jouer de façon importante.

Sur l'aspect morphologique général des préparations, sur les follicules jeunes, on est, d'emblée, frappé par la « polarité » très précise présentée par les cellules de la couronne folliculaire.

Dans les follicules où la cavité folliculaire est peu différenciée, on observe des images comparables aux images dites de résorption de la colloïde thyroïdienne. COWDRY a même décrit dans la cellule thyroïdienne une inversion de position de la zone de Golgi quand il existe des signes d'hyperfonctionnement thyroïdien avec évacuation de la colloïde.

Nous avons, sur des pièces expérimentales thyroïdiennes, obtenu des images de ce genre. On pourrait in-

interpréter ces images folliculaires comme étant liées à la résorption du liquide folliculaire par les cellules de la *granulosa*.

Si on serre de près les faits, on constate que cette hypothèse n'est pas soutenable, puisque les signes d'inversion topographique de la zone de Golgi des cellules de la couronne marginale sont contemporains des premiers stades de l'apparition du liquide folliculaire (pl. 6, fig. 16). La rétroposition de la zone de Golgi dans les cellules de la couronne marginale est liée à l'apparition du liquide folliculaire. On peut admettre comme très vraisemblable que la sécrétion du liquide folliculaire y est caractérisée par une distension de leur protoplasme par le liquide folliculaire en formation, le liquide s'accumulant en volumineuses vésicules orientées vers la cavité folliculaire. Cette distension cellulaire par le produit d'élaboration qui, ici, n'est pas figuré, amène le déplacement apparent et secondaire de la zone de Golgi (pl. 1, fig. 5 et pl. 5, fig. 15).

L'orientation précise de la zone de Golgi, des cellules de la couronne folliculaire implique d'une façon très vraisemblable une polarité fonctionnelle orientée vers la cavité folliculaire et amène à rejeter toute notion de résorption du liquide folliculaire pendant la maturation folliculaire (pl. 4, fig. 14).

Nous devons, d'ailleurs, remarquer qu'on ne peut, d'une façon absolue, tirer de la topographie de la zone de Golgi une notion directe sur la polarité cellulaire.

De ces faits observés chez le lapin, il existe cependant une image qui peut être dégagée comme étant un signe d'entrée en fonction sécrétoire de la cellule de la *granulosa*. C'est l'apparition de vésicules distendant le protoplasme au pôle endofolliculaire et le déplacement concomittant de la zone de Golgi qui se met, par rapport au noyau, dans une position latéro-nucléaire ou rétro-nucléaire. Cette image, au cours du développement folliculaire, s'étend successivement des cellules de la couronne marginale aux cellules environnantes de la *granulosa*.

Sur le follicule mûr chez le lapin, elle apparaît sur les cellules de la corona radiata; de même, on peut observer d'assez nombreuses images de rétro-position de la zone de Golgi sur les cellules de la couronne folliculaire du follicule mûr (pl. 5, fig. 15).

Il y a donc là tout un ensemble de faits qui peuvent faire considérer que le liquide folliculaire ne peut être en quelque sorte « excrété » de la cavité folliculaire au cours de la maturation folliculaire. Les cellules de la granulosa produisant indiscutablement le liquide folliculaire, on est obligé d'admettre qu'elles ne sont pas les éléments qui produisent la folliculine qui passe dans l'organisme pendant la maturation folliculaire. Il faut, d'ailleurs, noter que la granulosa est avasculaire et ne possède en aucun point la structure d'une glande à sécrétion interne. Cette structure est, au contraire, très nette pour la thèque interne. L'important chondriome que possèdent ces cellules, l'existence d'une zone de Golgi volumineuse, permet de penser qu'elles ont pour fonction une élaboration importante, et qu'elles sécrètent la folliculine qui passe dans la circulation sanguine au cours du développement folliculaire, ce qui confirme les cours du développement folliculaire, d'une part, et, d'autre part, la folliculine qui pénètre dans la cavité folliculaire.

La sécrétion du liquide folliculaire, la sécrétion de la folliculine sont deux phénomènes contemporains pendant la période de maturation folliculaire, mais la sécrétion du liquide folliculaire par les cellules de la granulosa, la sécrétion de la folliculine par les cellules de la thèque sont deux phénomènes différents.

Si on peut dissocier la sécrétion du liquide folliculaire par les cellules de la granulosa et la sécrétion de la folliculine par les cellules de la thèque, et admettre que les phénomènes de l'œstrus sont liés à la sécrétion de ces dernières et non à la sécrétion du liquide folliculaire, on n'a cependant aucun fait qui permette de dire qu'à aucun moment les cellules de la granulosa ne peuvent élaborer la folliculine contenue dans le liquide folliculaire.

Essai d'interprétation de la fonction du liquide folliculaire

Ne pourrait-on interpréter le liquide folliculaire des mammifères comme étant un témoin du matériel de réserve anciennement élaboré dans la formation des œufs télolécithes, et qui aurait perdu pour les œufs oligolécithes des mammifères toute participation directe à la formation du matériel de réserve contenu dans l'ovocyte.

Ceci amène cependant à rechercher s'il n'y a pas entre le liquide folliculaire et l'ovocyte des relations de fonction importantes.

Il semble bien qu'à partir du moment où la corona radiata se différencie, les processus de nutrition de l'ovocyte se ralentissent.

L'ovocyte n'augmente pas de volume.

Son chorion s'épaissit.

L'ensemble des cellules de la corona radiata a une polarité indifférente et peut même avoir une prédominance exoovocytaire.

La zone de Golgi de l'ovocyte du follicule en développement reste cependant bien différenciée.

Dans le follicule mûr chez la lapine, le chorion de l'ovocyte est très épais. Les cellules de la corona radiata semblent avoir acquis la propriété de sécréter le liquide folliculaire lui-même, comme en témoigne leur aspect morphologique, et l'orientation de la zone de Golgi vers l'ovocyte paraît être ici un phénomène secondaire à cette sécrétion. On ne peut faire état d'une façon précise de l'aspect de la zone de Golgi de l'ovocyte du follicule mûr, le nombre des ovocytes n'étant pas suffisant chez la

souris et chez le rat. La zone de Golgi de la corona radiata a une orientation primitive exooocytaire des plus nettes.

L'ensemble de ces faits amène à penser qu'au cours du développement folliculaire, durant la période de différenciation de la cavité folliculaire et de la sécrétion du liquide folliculaire, l'ovocyte des mammifères passe par un stade de repos relatif et se trouve en quelque sorte isolé du milieu folliculaire.

Il est très remarquable de constater que le moment où l'ovocyte va présenter ses mitoses de maturation coïncide avec l'ovulation; c'est le moment où il est en contact direct avec le liquide folliculaire et la folliculine qui y est contenue (pl. II, fig. 7 et 9).

On peut se demander si le déclenchement de la mitose de maturation qui, chez le rat, la souris et le lapin est contemporaine de l'ovulation, n'est pas en relation avec la folliculine contenue dans le liquide folliculaire.

Nous avons dégagé une notion d'orientation de fonction de la folliculine vis-à-vis des processus mitotiques du tractus génital; il est naturel d'être amené à le discuter pour les processus similaires observés dans l'ovocyte.

Pour se permettre de discuter une relation entre le déclenchement des mitoses de maturation et la folliculine, il faut que la folliculine ait été retrouvée dans tous les organes de reproduction. Les études de ces dernières années permettent une telle généralisation.

La folliculine a été retrouvée chez les mammifères, chez les oiseaux (GLIMM, WADEHN), chez les arthropodes et les céphalopodes (STEIDLE et SCHWERDTFLEGER). Sur-tout les faits apportés par BUTENANDT de l'identité chimique de la folliculine cristallisée végétale extraite des noyaux de palme et de la folliculine cristallisée trouvée dans l'urine de femme enceinte, permet de considérer que la folliculine est liée d'une façon très générale aux phénomènes de reproduction. On peut donc essayer de relier la folliculine au phénomène élémentaire de la reproduction sexuée qui est la *mitose réductionnelle*.

Si l'hypothèse que nous avons discutée est exacte, on doit pouvoir constater constamment l'apparition de mitoses quand l'ovocyte se trouvera en contact direct avec le liquide folliculaire, quand il y aura libération de l'ovocyte dans la cavité folliculaire, quand il y aura perméabilité anormale du chorion et lésion de la corona radiata.

Il est remarquable de constater que chez la souris, dans les processus d'atrésie folliculaire, on peut observer l'apparition de mitoses de maturation dans l'ovocyte, des follicules atrétiques ou bien même un phénomène similaire, l'apparition des processus parténogénétiques (BRANCA, COURRIER).

Nous avons souvent recherché à mettre en évidence dans les follicules atrétiques chez le lapin, des images de pénétration du chorion par les éléments de Gogli. Il semble bien que nous en ayons observé un cas sur follicule atrétique en évolution déjà avancée, avec signes dégénératifs de la granulosa et hypertrophique de la thèque; nous avons pu constater que le chorion était pénétré par des éléments argentophiles assimilables au vacuome; le noyau de l'ovocyte était en mitose (fig. 18).

Un matériel important sur des images expérimentales de transformation lutéinique, avec ovule inclus, après action des hormones antéhypophysaires, nous a affirmé la simultanéité et la constance de phénomènes mitotiques dans l'ovocyte lors de la transformation lutéinique. L'étude d'ovulation provoquée chez la souris impubère confirme la relation possible entre folliculine et apparition de mitoses dans l'ovocyte (fig. 20, 7, 8).

Nous n'avons aucun fait qui nous permette de dire que les mitoses de maturation de l'ovocyte ne peuvent pas se produire en l'absence de folliculine.

On pourra nous objecter que la folliculine chez les mammifères est incapable, à elle seule, de déterminer les processus histologiques nécessaires à l'apparition des mitoses de maturation correspondant à l'ovulation. Cette objection ne nous paraît pas importante. L'hor-

mone lutéinique n'a pas à elle seule la propriété de déterminer les proliférations progestatives chez le lapin. Il est nécessaire qu'il y ait action préalable et associée de la folliculine sur l'ensemble des transformations histologiques du tractus génital pour que l'apparition de l'hormone lutéinique déclenche une série de transformations histologiques que, seule, la folliculine ne peut déterminer (COURRIER).

Il est une relation indiscutable de l'hormone anté-hypophysaire et des gonades : ces faits ont été expérimentalement montrés par CUSHING, et, plus récemment, par SMITH sur le rat mâle hypophysectomisé. Sur ces animaux, il a pu reproduire, par injection d'hormone hypophysaire, la différenciation spermatique complète. L'étude sur le corps jaune a été faite, mais il n'y a pas eu de recherches effectuées sur l'ovocyte (FÉVOLD, SMITH) (1933).

Par analogie avec l'action successive de la folliculine et de l'hormone lutéinique, ne pourrait-on pas émettre comme hypothèse que la folliculine ne peut agir que sur l'ovocyte préalablement différencié par l'hormone anté-hypophysaire. Dans son mémoire sur l'hypophysectomie du rat, SMITH a noté chez la femelle la possibilité de mitoses tardives dans l'ovocyte, alors que toute maturation folliculaire disparaît; aucune étude systématique ne paraît avoir été faite pour interpréter cette contradiction relative de la maturation des ovules et des spermatozoïdes.

L'hypothèse d'une relation entre l'apparition des mitoses de maturation et la folliculine est assez probable; elle rendrait compte de la présence de folliculine dans le liquide folliculaire. L'existence d'une relation très vraisemblable entre la folliculine et le déclenchement des mitoses de l'ovocyte nous amènent à étudier les rapports existants entre la prolifération du tissu embryonnaire et la folliculine.

Prolifération embryonnaire et folliculine

Lorsqu'en 1927 ASCHHEIM montra que pendant la grossesse il existait une élimination importante de folliculine dans l'urine de la femme enceinte, l'idée première fut celle de la possibilité d'une sécrétion d'origine ovarienne.

AMATI apportait, en 1928, la première observation de castration d'une femme enceinte au 4^e mois de la grossesse et étudia la folliculinémie qui se montra normale.

Après injection de 1 cm³ par jour de sang à des cobayes de 140 gr. pendant 15 jours, il constata l'existence de kératinisation vaginale.

La recherche de la folliculine dans le sang avait été proposée par FRANK comme test de la gestation. En 1928, AMATI discutait comme origine possible le placenta et considérait que l'hormone trouvée dans le sang était l'hormone de la grossesse.

WALDSTEIN apportait, en 1929, une observation plus complète sur un cas d'ovariectomie très précoce pour kyste dermoïde bilatéral.

Les dernières règles dataient du 5 février 1928. La castration fut pratiquée le 15 février 1928. On avait trouvé à l'examen clinique une tumeur ovarienne gauche. A l'intervention, on constate qu'il s'agit de kyste dermoïde bilatéral avec état suspect de l'utérus. Un mois plus tard, la malade est revue, le diagnostic de grossesse est affirmé. L'évolution a été normale, l'accouchement s'est fait normalement à terme, la lactation s'est produite dans les délais habituels.

ETUDE HORMONALE

Folliculine.

Dans le sang, on a trouvé environ 400 unités souris par litre de sang.

Dans les urines, environ 8.000 unités souris, chiffres de l'ordre de ceux donnés par ZONDEK.

Dans les sept derniers mois de la grossesse, la quantité de folliculine a été normale.

Les hormones antéhypophysaires.

Dans le sang, ont été également normales, environ 19.000 unité rat (effet de lutéinisation) par litre de sang.

Dans les urines, environ 1.000 unités rat (effet de lutéinisation) par litre de sang.

L'examen du sang du cordon a donné une réaction œstrogène pour 1 cm³ chez la souris castrée, ce qui est normal d'après FELS.

Il a été trouvé dans le placenta, environ 250 unités souris par kilog, ce qui est comparable aux chiffres donnés par GLIMM WADEHN.

La recherche de la folliculine et de l'hormone antéhypophysaire, dans les urines, a été négative un mois après l'accouchement.

L'auteur admet, que le placenta est probablement l'origine de la folliculine trouvée dans le sang et l'urine, et il discute la possibilité d'une sécrétion liée aux glandes endocrines du fœtus.

PROBSTER, en 1931, apportait une nouvelle observation. Chez une femme de 30 ans, la castration est pratiquée au deuxième mois d'une grossesse pour kyste dermoïde bilatéral. La recherche de la folliculine au troisième mois est négative dans les urines. Par contre, l'injection d'urine à la souris impubère montre la présence d'hormone antéhypophysaire. Au quatrième mois, la quantité de folliculine contenue dans l'urine est normale.

Sur ces observations, il est généralement admis qu'après castration chez une femme enceinte, l'élimination urinaire de folliculine persiste normalement.

L'ensemble de ces faits a amené à considérer, que le placenta était probablement l'origine de la sécrétion de la folliculine.

On doit remarquer qu'une seule chose est démontrée dans ces observations cliniques, c'est que l'évolution de l'œuf chez la femme enceinte s'accompagne d'une élimination urinaire importante de folliculine, même en l'absence de l'ovaire. 3 interprétations sont possibles.

1° La folliculine est produite dans un autre organe que l'ovaire; elle passe à travers le placenta, elle est amenée au fœtus, comme le prouve sa présence dans le sang du cordon.

2° Le placenta secrète la folliculine qui va au fœtus.

3° Le fœtus ou, de façon plus générale, le tissu embryonnaire, au cours de son développement, élabore, utilise, puis élimine les hormones qui sont nécessaires à sa prolifération.

1° La première hypothèse implique de démontrer que le placenta est perméable à la folliculine. COURRIER, par injection de folliculine chez le cobaye, à la fin de la gestation, a pu provoquer une réaction utérine et vaginale du fœtus montrant que la folliculine passe à travers le placenta à la fin de la gravidité.

On ne peut pas généraliser sans réserve que le placenta soit perméable aux hormones, dans le sens d'une traversée se faisant de la mère vers le fœtus. ARON n'admet pas le passage des hormones maternelles à travers le placenta. PARKES, discutant de la perméabilité placentaire à la folliculine, en arrive à constater qu'aucune conclusion n'est possible.

2° Le placenta secrète la folliculine qui va au fœtus. C'est cette hypothèse qui est le plus généralement admise, la possibilité d'une sécrétion hormonale du placenta étant admise par CHAMPY, ARON, PHILIPP, COLLIP.

On discute sur la partie du placenta qui secrète l'hormone. DE SNOO, à propos d'un cas de chorioépithéliome chez une femme castrée, avec élimination de folliculine, admet une origine tropho-blastique de la folliculine trouvée dans l'urine.

La fonction de la folliculine secrétée par le placenta ne paraît pas avoir été l'objet de discussions importantes, et, comme le remarque ENGEL dans un article pu-

blié en 1932, l'interprétation de l'action physiologique de concentrations hormonales très élevées observées dans la grossesse est bien peu connue.

ZONDEK, dans son livre « Die Hormones des ovariums » ne consacre que quelques lignes à la recherche de la folliculine dans le fœtus.

ASCHEIM, en 1933, discute seulement les rapports de la sécrétion antéhypophysaire et du placenta. Dans un article tout récent, COLLIP a précisé les états chimiques de la folliculine trouvés dans le placenta et admet une origine placentaire des hormones trouvées dans l'urine de femme enceinte. Une chose paraît acquise, c'est l'existence de folliculine hydratée $C^{18}H^{24}O^3$ (corps de MARRIAN) dans le placenta. La folliculine du liquide folliculaire d'après les cristaux obtenus par Laqueur serait de la forme $C^{18}H^{22}O^2$ (l'analyse chimique n'a pas été faite).

Si on admet que c'est le placenta qui secrète la folliculine trouvée dans la grossesse, on peut penser que l'hormone est directement liée à la prolifération des cellules embryonnaires. Ceci étant une analogie possible tirée des relations de la folliculine avec les processus prolifératifs du tractus génital.

3° Le tissu embryonnaire élabore la folliculine trouvée dans le placenta et celui-ci n'est plus qu'une zone de passage de l'hormone au moment de son élimination.

Cette notion de la possibilité d'une sécrétion hormonale par le tissu embryonnaire a été émise par STARLING en 1905.

STARLING, étudiant les conditions du développement mammaire chez la lapine, avait été amené à étudier l'action d'extraits ovariens, placentaires utérins et fœtaux de lapines gravides. Il avait constaté que seuls des extraits aqueux de fœtus correspondant à de grandes quantités de tissus broyés et extraits par expression à la presse hydraulique, puis filtrés sur bougie pouvaient provoquer le développement mammaire, avec sécrétion lactée et l'hypertrophie utérine.

Discutant ces expériences, il arrivait à cette notion

probable que l'hypertrophie mammaire de la grossesse était due à une hormone secrétée par l'ensemble du tissu fœtal.

Ne pourrait-on pas reprendre cette hypothèse générale ? Mais, pour que cette hypothèse puisse se soutenir, on se trouve obligé de regretter une notion fondamentale, définie par STARLING, de l'action générale des hormones, à savoir que ces corps doivent passer dans le sang pour agir à distance sur le tissu dont ils règlent la fonction.

LOEWE, en 1927, constate la présence de substances œstrogènes dans les plantes.

En 1930, BURNHAM, s., WALKER Ph. D. et James JAUNEY montrent que les substances œstrogènes contenues dans les plantes existent en quantité importante dans les tissus en voie de croissance rapide et trouvent environ une unité souris par 20 gr. de germes d'avoine; dès que la plante verdit, la quantité de substance œstrogène qui y est présente diminue considérablement. C'est au printemps que les substances œstrogènes sont le plus abondantes dans les plantes.

En 1932, BUTENANDT cristallise la folliculine dans les noyaux de palme et prouve l'identité de la folliculine végétale et animale.

SILBERSTEIN, recherchant des substances œstrogènes dans les tissus irradiés, arrive à cette notion que ces substances sont plus vraisemblablement liées à la multiplication cellulaire qu'à des processus de destruction cellulaire.

L'extrême généralité de l'orientation de fonction de la folliculine, les relations vraisemblables existant entre la première mitose de l'ovocyte et la folliculine, amène à relier prolifération du tissu embryonnaire et folliculine. *Ne pourrait-on pas admettre que la cellule embryonnaire ait la possibilité d'élaborer et d'utiliser sur place des substances déclanchantes de la segmentation nucléaire. La « folliculine » se trouverait être une de ces substances élaborées par le tissu embryonnaire.*

En 1932, LOEWE montre qu'il existe environ 125 uni-

tés souris de Thélikinine (folliculine) par kilogramme de tissu néoplastique humain. On a pu constater une élévation de la folliculine circulant dans le sang chez des rats mâles porteurs de tumeurs malignes.

COOK, DODDS, en fin mars 1933, ont apporté dans cette question une série de faits véritablement troublants. Ils ont montré qu'à très fortes doses, les substances cancérigènes de synthèse étaient œstrogènes.

LACASSAGNE a pu provoquer des tumeurs malignes du sein chez des souris mâles appartenant à des lignées cancéreuses par injections de très fortes doses de folliculine. Il n'a pas pu reproduire ces expériences sur des souris normales.

L'ensemble de ces faits permet peut-être de penser à l'analogie classique admise entre le tissu néoplasique et le tissu embryonnaire et d'admettre que la prolifération néoplasique est liée à des phénomènes similaires de la prolifération fœtale.

Y a-t-il des arguments qui peuvent s'opposer de façon absolue à l'hypothèse que nous discutons ? Nous ne le croyons pas.

Est-il possible d'en apporter des preuves ? Cela nous a paru actuellement impossible.

L'extirpation du fœtus sans extirpation placentaire avec disparition de l'élimination de la folliculine chez les animaux pour lesquels cette élimination est importante pendant la grossesse, pourrait être un argument en faveur d'une origine fœtale de la folliculine.

Des faits de ce genre sont déjà connus : c'est la disparition rapide de l'élimination de la folliculine en cas de mort du fœtus (FRANK).

C'est la disparition rapide de folliculine urinaire, malgré des rétentions placentaires prolongées.

On pourrait d'ailleurs objecter que l'ablation du fœtus entraîne un trouble de la sécrétion placentaire. L'existence d'élimination de folliculine dans l'évolution des tumeurs placentaires plaide à la fois en faveur de la notion de la sécrétion de la folliculine par le placenta et

de la possibilité d'une sécrétion de folliculine témoin de la transformation maligne.

On pourrait trouver un argument important si l'on parvenait à cristalliser la folliculine ovarienne et la folliculine fœtale et que celles-ci soient identiques : répondent à la formule $C^{18}H^{22}O^2$. La folliculine hydratée $C^{18}H^{24}O^3$, trouvée dans le placenta (COLLIP), correspondrait à une des formes d'élimination urinaire de la folliculine (BUTENANDT).

Dans une question aussi complexe que celle de l'interprétation d'origine des hormones sexuelles femelles trouvées dans l'urine de la femme enceinte, nous en resterons aux prudentes conclusions d'ASCHEIM, qui considère que le problème est irrésolu et encore inconnu.

Dans cette question si discutée et si étudiée, quoique toute généralisation soit trop précoce, il nous a paru cependant intéressant de juxtaposer ces faits dont l'ensemble constituée un groupement qui plaide en faveur d'une hypothèse que nous avons émise en mars 1933 à la Société d'Hématologie.

TRAVERSEES DE LA FOLLICULINE

Les problèmes posés par cette question sont, pour la plupart, encore à l'état d'hypothèses.

Elle comporte :

1° *La condition d'absorption possible de folliculine;*

2° *Leur élimination.*

a) Le métabolisme normal de l'hormone.

b) Son élimination expérimentale.

c) Son élimination normale.

1° *Les conditions d'absorption.* — Elle peut se faire par les aliments. Nous avons montré que les recherches modernes avaient prouvé la présence de folliculine dans tous les organes de reproduction, en quantité d'ailleurs très variable. La quantité normalement introduite dans l'organisme est assez faible et ne doit pas dépasser chez l'homme quelques unités souris.

Cette folliculine alimentaire serait surtout éliminée par la bile GSELL BUSS, en particulier chez l'enfant.

a) *Le métabolisme normal de l'homme* est un problème encore inconnu. Les travaux de COOK, de DODDS, de BUTENANDT peuvent faire admettre que l'hormone est formée aux dépens de la cholestérine. On connaît toute une série de transitions possibles entre folliculine et cholestérine.

Normalement, l'ovaire paraît être le siège même de l'élaboration hormonale. GUY LAROCHE et SIMONNET, en montrant l'existence possible d'élimination de 200 unités souris de folliculine par litre d'urine chez des femmes castrées, ont posé un problème bien difficile. LAQUEUR a vu des résultats similaires chez des castrats, mais avec des doses beaucoup plus faibles.

b) *Elimination expérimentale.*

Que devient l'hormone après injection?

Après 1/2 heure chez des lapins femelles qui ont reçu 2.000 unités souris de folliculine, on trouve en circulation dans le sang seulement une unité souris (FRANK) dans 4 cm³ de sérum, et, après une heure, elle a disparu.

Chez des animaux ayant reçu 3.000 unités souris et tués 24 heures plus tard, des extraits faits sur la totalité de l'animal n'ont donné de résultats qu'avec le foie, et un extrait correspondant à la moitié du tissu hépatique

Comment l'hormone est-elle éliminée?

Chez le singe, après injections de 1.500 unités-souris, on en retrouve environ le 5^e dans l'urine.

Chez la femme recevant 5.000 unités-souris, le 9^e, le 15^e et le 26^e jour du cycle génital, on ne trouve pas de différences d'élimination.

La perméabilité du rein est-elle variable?

STEBKE l'avait admis. G. van S. SMITH et O.-W. SMITH ont pensé, d'après leurs expériences, que l'hormone du corps jaune exagérerait l'élimination urinaire de la folliculine. Ces faits sont discutés et ne sont pas admis par FRANK.

Les formes urinaires de la folliculine

Nous avons montré que les recherches des chimistes avaient prouvé l'existence de folliculines multiples dans l'urine : la cétohydroœstrine, la trihydro-œstrine (corps de MARRIAN), l'équilénine (GIRARD). BUTENANDT a émis l'hypothèse que ces corps étaient des formes multiples d'une seule hormone. Sans qu'on puisse définir la forme exacte sous laquelle l'hormone agit dans l'organisme, ZONDEK montre, en 1930, que l'on trouve dans l'urine de la jument gravide, une folliculine inextractible

par l'éther. Si on hydrolyse préalablement par voie acide, l'hormone devient très soluble dans l'éther, MARRIAN émet l'hypothèse d'une liaison chimique de la folliculine avec un acide, peut être l'acide glycuronique ou l'acide sulfurique.

On est parvenu à préparer des composés qui n'existent normalement pas dans l'organisme. SCHWENK et HILDEBRANDT sont arrivés à remplacer la fonction cétone de la folliculine par une fonction alcool $C^{13}H^{54}O^2$. L'activité de ce corps se serait montrée plus active que l'hormone elle-même sous forme de benzoate. La folliculine aurait une action plus prolongée (KAUFMANN).

Si la folliculine perd sa fonction cétone et qu'on la remplace par un CH^2 , l'activité de ce corps injecté à des doses du centième de milligramme, est inactif.

Si l'hydrogénation supprime la fonction phénolique, l'activité disparaît.

Si un deuxième noyau aromatique est formé, l'activité physiologique est très atténuée : 12 à 20 fois moindre (GIRARD).

On est donc en droit d'admettre l'existence de multiples folliculines. On peut penser avec BUTENANDT, que les folliculines trouvées dans l'urine sont les formes d'une même hormone, qu'une variation chimique des fonctions secondaires peut modifier considérablement l'activité du corps et même la faire disparaître; qu'il existe entre la cétohydroxy-œstrine et la trihydro-œstrine, une différence d'activité à la fois quantitative et qualitative (rat castré et rat impubère) (CURTIS, DOISY, MARRIAN).

Action de la folliculine sur les parenchymes endocriniens

COURRIER et ARON ont montré que l'ingestion prolongée de corps thyroïde chez le chien déterminait un état de distension thyroïdienne avec aplatissement de l'épithélium; ils ont admis que cet aspect morphologi-

que traduit un état d'hypo-fonctionnement de la glande.

Nous avons repris cette expérience, et avons constaté son exactitude.

2 chiens sont nourris avec du corps thyroïde de bœuf depuis 8 mois; l'expérience est toujours en cours et sera prolongée. Après 5 mois de traitement, un des animaux a été hémithyroïdectomisé, l'animal avait en tout ingéré 150 gr. de corps thyroïde. L'examen du corps thyroïde a montré des vésicules thyroïdiennes distendues. La colloïde remplit complètement les vésicules; la colloïde est très pâle, peu chromophyle, les images de résorption (ARON) ont disparu. L'épithélium est diminué de hauteur.

Il est assez généralement admis que l'hormone thyroïdienne agit par elle-même sur son tissu de sécrétion.

ACTION DE LA FOLLICULINE SUR L'OVAIRE

1° *Sur les follicules.*

5 souris adultes reçoivent 4 γ de folliculine par jour, l'œstrus devient continu; l'examen histologique montre de nombreux follicules atrétiques. Il ne paraît pas y avoir de corps jaunes jeunes; il existe une congestion marquée du stroma ovarien. Ces faits ont été signalés par LAQUEUR et DEL CASTILLO.

2° *Sur le corps jaune formé.*

Cette action est beaucoup plus difficile à préciser, COURRIER a signalé avec de très fortes doses des processus dégénératifs.

3° *Sur l'hypophyse.*

Chez le rat castré, on voit apparaître de volumineuses cellules chromophobes. Après injection de folliculine (HOHLWEG et DOHRN), l'aspect de l'hypophyse redevient normal. ZONDEK et BERBLINGER ont confirmé ces faits. EVANS a montré qu'après castration, l'activité de l'hypophyse mesurée par l'implantation chez le rat impubère,

donnait une augmentation très nette de l'activité qui peut plus que doubler. Il y a là la preuve d'une action de la folliculine sur l'hypophyse. L'apparition du rut est liée d'une façon intime avec les saisons. Les dosages de folliculine chez les plantes ont montré que l'hormone était plus abondante au printemps dans la période qui correspond aux premières croissances. Il est curieux de rapprocher ces faits de ceux de l'apparition saisonnière du rut !

ACTION DE LA FOLLICULINE SUR LE MÉTABOLISME GÉNÉRAL

Nous n'avons pas, malgré tout l'intérêt qu'il présente, essayé d'étudier ce problème. Il ne semble pas qu'on ait obtenu jusqu'alors de résultats véritablement importants par action de la folliculine; seuls les faits apportés par RATHERY et KOURILSKY de l'action combinée de l'insuline et de la folliculine, montrent un rapport expérimental net, mais c'est plus un rapport d'interactions hormonales.

ROVE et LAWRENCE admettent après castration une diminution du métabolisme.

VERSAR et ARVEY trouvent une augmentation de 10 à 20 % du métabolisme de base par injection de folliculine chez les castrats femelles; cette action n'est pas retrouvée chez les mâles.

Les résultats publiés sont souvent contradictoires, et il ne se dégage pas du point de vue expérimental une relation nette entre la castration et le métabolisme de base, et cependant, du point de vue clinique, la ménopause prouve l'existence de l'hyperthyroïde fréquente (VIGNES) dans ces conditions.

Ces relations entre la folliculine et le métabolisme général sont vraisemblablement importantes; elles ne sont pas fondamentales dans les fonctions de l'organisme comme l'est la dépendance trophique du tractus génital femelle vis-à-vis de la folliculine.

Folliculinémie et Folliculinurie dans les états physiologiques et pathologiques chez la femme

L'étude de la folliculinémie a été faite par LÖWE et surtout étudiée par FRANK et SIEBKE. Les recherches de ces deux auteurs ont montré qu'il existe au cours du cycle menstruel chez la femme une folliculinémie croissante et maximum dans la période prémenstruelle. Cette période coïncide avec la période d'activité du corps jaune. La quantité trouvée est d'environ une unité souris pour 40 cm³ de sang.

Dans l'état de grossesse, la folliculinémie augmente considérablement (FRANK). Elle peut atteindre jusqu'à 1.000 unités souris par litre (ZONDEK).

L'étude de la folliculinurie montre, dans les conditions physiologiques normales, l'existence d'une élimination constante de l'ordre de 5 à 10 unités souris par litre d'urine, avec une augmentation très nette correspondant à la période de formation du corps jaune et pouvant atteindre jusqu'à 180 unités souris par litre d'urine (SIEBKE).

Dans l'état de grossesse chez la femme, la folliculinurie augmente considérablement et peut atteindre environ 1.200 unités souris par litre d'urine (ASCHHEIM, ZONDEK). En cas de mort du fœtus, la folliculinurie disparaît rapidement. (FRANK).

Après castration, il est classique d'admettre que la folliculinurie disparaît. GUY LAROCHE et SIMONNET ont montré qu'on pouvait retrouver de la folliculine chez les femmes castrées.

Les quelques recherches que nous avons poursuivies sur l'élimination de la folliculine comparée à celle de

l'élimination des hormones antéhypophysaires chez la femme ménopausique semblent permettre de penser que ces circonstances sont rares.

L'étude de l'élimination des hormones antéhypophysaires chez les femmes castrées ou ménopausiques nous a montré, comme l'a vu ZONDEK, que l'extraction alcoolique des urines permet de mettre en évidence un effet de maturation folliculaire chez la souris impubère pour des doses correspondant à 15 cm³ d'urine. Quand les quantités d'extrait urinaire injectées correspondent à 100 cm³, on peut obtenir des effets de lutéinisation. ZONDEK a recherché, dans l'étude de l'élimination du « Prolan A », la possibilité de faire le diagnostic des tumeurs (pl. VIII).

Nos recherches semblent nous orienter vers un chemin tout différent.

En l'absence de l'évolution d'une tumeur maligne, une élimination urinaire de folliculine inférieure à 5 unités rats, l'obtention chez la souris impubère d'un effet de maturation folliculaire ou d'un effet de lutéinisation pour des doses d'extrait correspondant respectivement à 15 cm³ et 100 cm³ d'urine, doivent faire penser à la perte complète de la fonction ovarienne. Si ce test se confirmait par l'étude de nombreux cas, il permettrait une exploration de fonction ovarienne au cours de l'aménorrhée.

Cette élimination d'hormone antéhypophysaire chez la femme ménopausique ne permet pas de dire s'il s'agit d'un processus d'hypersecrétion hypophysaire ZONDEK ou d'un processus d'hypo-utilisation ovarienne.

La quantité d'hormone éliminée dans l'urine ne peut pas donner une mesure directe du degré d'activité du parenchyme endocrinien qui la secrète.

PROLIFÉRINE SEXUELLE FEMELLE

FONCTION HORMONALE

" CATALYSONE "

LA PROLIFERINE SEXUELLE FEMELLE

L'étude de la fonction propre de l'hormone folliculaire nous a montré qu'elle est liée aux processus de croissance du tractus génital chez les mammifères, à la croissance de l'appareil de reproduction, chez les plante (SCHOLLER et GEBEL).

L'étude des conditions d'apparition des mitoses de maturation nous a amené à relier leur déclenchement à la présence de folliculine contenue dans le liquide folliculaire. Notre étude n'a porté que sur les mammifères et nous n'avons pas apporté de preuves qui permettent de dire qu'en l'absence de la folliculine, les mitoses de maturation normales ne peuvent se produire. L'extrême généralité de la répartition de la folliculine chez les êtres vivants amène cependant à considérer comme très vraisemblable la possibilité de relations étroites entre le déclenchement des mitoses de maturation et la folliculine.

Nous devons remarquer la part d'hypothèses qu'il y a dans les généralisations que nous proposons.

La notion d'une relation étroite entre la prolifération cellulaire et folliculine a l'avantage de montrer toute l'importance des faits publiés par COOK DODDS sur l'action œstrogène des carbures cancérigènes de synthèse. Il est possible d'interpréter l'élimination massive de folliculine au cours de la grossesse, en reliant l'origine de cette élimination à la prolifération embryonnaire.

On peut considérer qu'il existe une série de corps ayant pour structure de base le phénanthrène et dont certains possèdent à la fois une fonction cétonique et une fonction phénol. Ils constituent un groupe où se trouvent les « folliculines ».

Ces corps sont liés, d'une façon extrêmement générale, aussi bien chez les animaux que chez les plantes, à la fonction de reproduction.

Il y a là toute une série d'arguments qui permettent de considérer la folliculine comme étant la « proliférine sexuelle femelle ».

CONDITIONS DE DÉCLANCHEMENT DES ACTIONS HORMONALES

Dans l'introduction de notre chapitre sur la proliférine, nous écrivions que pour rester en liaison intime avec les faits, on devait étudier non pas l'action d'une hormone sur tel tissu, mais les possibilités réactionnelles de ce tissu à l'ensemble des actions hormonales.

Les conditions d'apparition de la sécrétion lactée montre bien l'importance de cette notion. Si l'on reste dans les limites des doses physiologiques, on en arrive à considérer que le mécanisme de la sécrétion mammaire est sous la dépendance d'au moins 3 facteurs et qu'un au moins doit précéder l'action des autres. Il est nécessaire qu'il y ait eu développement mammaire préalable par action de la proliférine pour que l'action de hormone hypophysaire liée à celle de l'hormone lutéinique détermine la sécrétion lactée. Une condition paraît capitale c'est l'état même du tissu sur lequel l'hormone agit.

Avec 50 γ d'hormone dite antéhypophysaire trouvée dans l'urine de femme enceinte, nous avons pu provoquer le développement folliculaire suivi de la formation

de corps jaunes, ceux-ci sont formés en 90 à 100 heures, quand l'hormone agit sur l'ovaire de souris impubère de 7 gr. Si les animaux sont tués à la 70^e heure, il n'y a que développement folliculaire et il n'y a pas encore de transformation lutéinique. On sait que pourtant 24 heures plus tard cette transformation sera produite (Pl. 7).

Avec un extrait alcoolique d'urine de femme atteinte de cancer de l'utérus avec des doses correspondant à 50 cm³ d'urine, nous avons la possibilité d'amener l'ovaire de souris à l'état qui correspond à la maturation folliculaire provoquée à la 70^e heure par 50 γ de l'hormone urinaire dite antéhypophysaire. Les follicules restent au stade de développement folliculaire sans qu'il y ait formation de corps jaunes. Cet extrait alcoolique a des doses de 200 cm³ d'urine ne produit que la maturation folliculaire. Nous injectons alors 50 γ d'hormone dite antéhypophysaire trouvée dans l'urine de femme enceinte. On déclanche l'ovulation avec mitose dans l'ovocyte et la formation des corps jaunes (pl. VIII).

La présence de cette hormone sur l'ovaire n'a pas provoqué une nouvelle poussée de maturation, mais la transformation lutéinique des follicules mûrs.

De cette expérience, on peut tirer 3 déductions importantes :

1° La présence d'une hormone déclanche tantôt un effet de développement folliculaire, tantôt un effet de développement folliculaire suivi de lutéinisation.

Il y a donc 2 types d'effets qui sont liés à des corps voisins.

2° une hormone n'a pas la même action suivant l'état du tissu sur lequel elle agit.

3° La transformation lutéinique du follicule mûr est une possibilité que réalise la présence de l'hormone trouvée dans l'urine de femme enceinte. Sans qu'on puisse dire que cette action correspond à une hormone spéciale.

Le développement folliculaire n'est obtenu que si l'ovaire a déjà atteint un certain degré de développement.

Chez l'animal trop jeune, seuls existent des réactions interstitielles sans maturation folliculaire.

La notion de l'état du tissu sur lequel l'hormone agit est fondamentale, elle est évidente dans les relations d'action de l'hormone lutéinique et de la folliculine, si la folliculine n'a pas préalablement agi sur l'utérus les modifications progestatives n'apparaissent pas.

Dans le rapport des doses aux effets obtenus, il y a une dissociation qui est véritablement énorme.

Pour la proliférine, on observe à des doses de 1 γ des effets prolifératifs considérables qui transforment en 50 heures le tractus d'un animal impubère en celui d'un animal pubère.

Pour les hormones antéhypophysaires urinaires les doses restent un peu plus élevées, mais du même ordre de grandeur. Nous avons pu provoquer le développement folliculaire suivi de transformation lutéinique, avec apparition secondaire de l'œstrus pour des doses de 3 γ .

DE LA FONCTION HORMONALE

En essayant de préciser pour la folliculine sa fonction type, nous avons été amenés à exagérer une propriété physiologique aux dépens d'autres également importantes.

Si, pour la folliculine, le terme de « Proliférine » définit, d'une façon générale, l'orientation fonctionnelle de cette hormone, elle laisse inexpliqués les faits relatifs à la sécrétion tubaire et à la sécrétion de la muqueuse utérine des rongeurs.

Pour l'hormone antéhypophysaire, le terme de « mitosine », que nous avons proposé, précise l'orientation

générale de la fonction de l'hormone, liée à la croissance du soma et des gonades. Ce terme ne rend pas compte des processus sécrétoires provoqués par l'hormone anté-hypophysaire sur l'ensemble du système endocrinien.

Pour l'hormone lutéinique, l'ensemble des faits publiés par les différents auteurs permet de penser qu'elle provoque des processus de différenciation sécrétoire quand il y a eu action préalable de la folliculine. Elle est liée à la nidation de l'œuf. On pourrait la considérer comme étant la « nidosécrétine ».

Nous ne saurions trop insister sur le fait que l'ensemble de ces orientations fonctionnelles définit plus l'effet apparent de ces actions hormonales que le mécanisme intime de ces actions.

Au cours de cette étude, nous avons été amené à admettre comme possible qu'une hormone puisse être et à la fois élaborée par un tissu et utilisée par lui. Il paraît exister des corps qui, par leur présence, déclenchent la segmentation cellulaire et, dans certaines conditions, la proliférine paraît bien posséder cette fonction. Il y a là un moyen d'interpréter le rôle de la folliculine trouvée en si grande abondance durant la grossesse. Mais cette notion nous amène à essayer de pénétrer plus avant dans le mécanisme d'action de ces corps.

Le seul phénomène qui reste constant dans leur action, c'est leur présence locale au niveau même du tissu sur lequel ils agissent.

La présence de l'hormone déclenche une segmentation cellulaire, mais celle-ci ne se produit pas sur toutes les cellules, seulement quelques éléments sont aptes à un moment déterminé à se segmenter.

Ce qu'il faudrait définir dans la réaction, c'est son déterminisme même. On pourrait le rechercher dans un déséquilibre spécifique créé par la présence de l'hormone au niveau de la membrane nucléaire. Rien ne permet de rejeter une telle hypothèse, pas plus que de la confirmer.

Par contre, il est peut-être possible d'entrevoir le comment de l'action hormonale sur le phénomène

observé. Il est toujours extrêmement discutable d'admettre l'analogie de faits biologiques et de faits physico-chimiques.

GLEY, en 1920, discutant le mécanisme d'action des hormones, en arrivait à se demander si leur mode d'action n'était pas d'ordre catalytique. On pourra objecter que l'impossibilité d'une définition précise de la catalyse ne permettra pas une définition plus exacte que le terme d'excitation qui est utilisé pour définir l'action d'une hormone.

HALLION, en 1912, faisait remarquer que ce terme d'« excitation » dans la définition d'une hormone était une inconnue complète. Cette inconnue persiste. Le mot « excitation » a la grande valeur d'un terme habituel ayant une représentation matérielle.

L'analogie entre les phénomènes catalytiques chimiques et l'action des hormones est classique. Le professeur TIFFENEAU, dans son étude récente sur la Thyroxine, écrit : « Son rôle est, avant tout celui d'un catalyseur des combustions. » Cette notion pour la thyroxine semble avoir été introduite par PLUMMER, par analogie avec les actions diastasiques.

JAVILLIER admet pour les diastases une action d'ordre catalytique. Dans les processus chimiques liés à la fonction hormonale, la notion de catalyse peut s'introduire assez facilement. Elle devient beaucoup plus discutable quand il s'agit de processus vitaux, comme une segmentation cellulaire. C'est en l'analysant ainsi qu'on peut mieux sentir tout l'inconnu de notre définition. Entre le moment où une hormone devient présente dans une cellule et le moment où le noyau de cette cellule sera le siège d'un processus de segmentation, il se passe un phénomène qu'il faudrait définir et c'est vraisemblablement lui qui est caractéristique de l'action type de l'hormone étudiée.

On ne peut s'empêcher de remarquer que l'hormone ne provoque pas par elle-même une réaction. Quand une transformation est possible, l'hormone présente fait apparaître cette transformation.

Cette transformation est déclanchée par des doses d'hormone telles qu'il ne peut guère y avoir de rapports avec l'effet observé et l'apport d'énergie liée à l'hormone elle-même; celle-ci se retrouve après action très peu modifiée, puisqu'elle peut passer dans les urines sous une forme encore active.

Un catalyseur ne provoque jamais une réaction qui, sans lui, serait impossible. Il n'y a, dans son action, aucun apport d'énergie. Il modifie une vitesse de réaction. Après action, le catalyseur conserve, en général, un état sensiblement identique à celui où il se trouvait au début de la réaction.

Cette notion de présence de « catalyse » rend plus plausible l'hypothèse que nous avons discutée d'une action locale de l'hormone elle-même, sur la cellule qui l'a élaborée. Si cette action directe existe, elle est en contradiction directe avec la définition des hormones. Le terme de « catalysone » serait peut-être plus près des faits.

On nous objectera que tous les corps chimiques peuvent avoir une telle action et que ce terme n'est qu'une origine de confusion. Dans de nombreuses publications, on a tendance à rapprocher hormones, vitamines, diastases.

Il faut faire remarquer qu'il y a pour l'hormone, pour une « catalysone », une différence fondamentale. *Sa fonction est définie par l'action de substitution qu'elle peut exercer vis-à-vis de la suppression d'un tissu endocrinien*, ce qui n'implique pas que, seul, ce tissu soit susceptible d'élaborer l'hormone. Ces réserves fondamentales séparent les hormones des vitamines et des diastases. Rien, par contre, ne peut les faire séparer dans leur mode d'action. L'hypothèse d'une action locale, d'une « hormone », d'une « catalysone », nous amène à préciser ce qu'on peut entendre ainsi.

Un corps chimique défini, dont l'action est liée à la présence de une ou plusieurs fonctions secondaires nécessaires pour que ce corps, à des doses de l'ordre de 10^{-8} du poids de l'animal, puisse faire disparaître un

trouble lié à la suppression d'une glande à sécrétion interne.

(Ceci implique une relation étroite avec la fonction d'un tissu déterminé, ce qui oblige, au préalable, de définir les lésions de déficit de ce tissu ; ceci n'est pas toujours possible.)

Quelques hormones peuvent répondre à cette définition : la thyroxine, la folliculine et, avec quelques réserves, l'adrénaline.

Cette discussion sur la fonction hormonale n'a pour nous qu'un intérêt.

L'hormone contenue dans le liquide folliculaire introduite chez l'animal castré déclenche une série de phénomènes dont le résultat apparent est l'existence de nombreuses mitoses dans la muqueuse utérine. Le corps produisant cet effet est chimiquement isolé. On constate sa présence dans d'autres tissus que l'ovaire. Il se trouve que des tissus en voie de prolifération rapide en contiennent des quantités relativement élevées ou en éliminent en quantité importante. Ne pourrait-on considérer ce corps comme capable de créer le « déséquilibre » nécessaire à l'apparition du processus mitotique.

L'hormone ne provoque pas un phénomène, sa présence le déclenche : c'est ce qu'il faudrait définir et il est vraisemblable que la définition de ce mécanisme d'action amènerait une interprétation plus générale que celle que nous apportons en proposant pour la folliculine le nom de « proliférine ».

CONCLUSIONS

Dans un sujet aussi complexe que celui des hormones sexuelles, on peut dire que toute conclusion est actuellement impossible. On peut relier entre eux des phénomènes, qui étaient considérés comme indépendants, ou montrer qu'au contraire des phénomènes, qui étaient considérés comme dépendants, ne sont en réalité que simultanés. Si on peut pour un ensemble de faits essayer de donner une interprétation, qui les groupent toutes les généralisations restent incomplètes. On ne doit leur attribuer, que la valeur d'une approximation nouvelle sur un problème en pleine évolution.

Dans une question où de multiples hypothèses sont possibles, il faut d'abord déterminer de façon précise l'existence des faits qui serviront de base aux interprétations discutées.

Dans les études, que nous avons poursuivies sur la folliculine, nous avons été amenés à décrire chez le lapin l'ensemble des images histologiques, de la zone de GOLGI relatives aux différents stades de la sécrétion du liquide folliculaire.

A constater la constance et la simultanéité des processus mitotique dans l'ovocyte lors de la transformation lutéinique chez la souris, phénomène constant qu'il y ait ou non ovulation. Ces faits nous paraissent acquis; les suivants peuvent être considérés comme probables. Nous avons pu observer des phénomènes prolifératifs particulièrement importants au niveau de la muqueuse utérine de lapine impubère de 1.000 gr., dans des actions combinés de folliculine et d'hormone lutéinique. Des images de pénétration d'élément de GOLGI au niveau du chorion dans un follicule atrétique avec mitoses dans

l'ovocyte. Mais ces faits nécessitent d'autres observations pour pouvoir être considérés comme constants.

1° *Action de la folliculine sur le tractus génital.*

On trouve dans les urines, dans le placenta, dans les plantes et très vraisemblablement dans le liquide folliculaire, un corps ayant pour noyau chimique de base le phénanthrène et possédant une fonction phénol et une fonction cétone. Ce corps chimique injecté à l'animal castré ou impubère reproduit les différentes transformations contemporaines du développement folliculaire observées chez l'animal adulte.

L'effet est caractérisé par : (Pl. I, fig. 3, 4).

a) une prolifération des muqueuses utérine et vaginale; il est accompagné chez les rongeurs de sécrétion de la muqueuse utérine, de kératisation de la muqueuse vaginale (ALLEN, DOISY).

b) une prolifération de la glande mammaire sans différenciation sécrétoire complète (CHAMPY). La réaction utérine et vaginale se produisent même en l'absence de l'hypophyse (SMITH).

c) En association avec l'hormone lutéinique, la folliculine déclanche chez le lapin castré les phénomènes de pseudo-gestation observés par BOUIN après coït infécond et formation de corps jaune. En coupe, la muqueuse utérine prend un aspect de « dentelle ». Pour que cet effet de dentelle utérine se produise, il est nécessaire que l'hormone lutéinique soit présente (CORNER), qu'il n'y ait pas un excès de folliculine (COURRIER), qu'il y ait une faible quantité de folliculine présente (HISAW, ALLEN W.). L'hormone lutéinique seule chez l'animal impubère de 600 gr. ne provoque aucune prolifération sur l'utérus (CLAUBERG).

Si on opère sur des lapines de 1.000 gr. le tractus génital présente déjà des processus prolifératifs discrets liés à la maturation folliculaire prépubère ; après

action de faibles doses de folliculine (10 unités Rat) immédiatement suivi d'injection d'hormone lutéinique on peut observer des phénomènes prolifératifs particulièrement importants. (Pl. I, fig. 4).

Il semble que dans les transformations pseudogestatives liées à la période d'action de l'hormone lutéinique, on puisse relier les phénomènes prolifératifs observés à la folliculine, qui associe son action à celle de l'hormone lutéinique.

On est amené à conclure que s'il existe des processus prolifératifs au niveau du tractus génital, il y a présence de folliculine et l'on peut considérer que l'ensemble des processus prolifératifs observés sur la muqueuse utérine et vaginale sont sous la dépendance de la folliculine.

2° Conditions de sécrétion de la folliculine.

Par injection d'extrait de liquide folliculaire, on a relié la maturation folliculaire, la sécrétion du liquide folliculaire et de la folliculine à l'apparition secondaire de l'œstrus (ALLEN, DOISY). (Pl. I, fig. 1 et 2, Pl. II fig. 9).

ZONDEK et ASCHHEIM par implantation d'hypophyse à la souris impubère a démontré que la maturation folliculaire avec production de liquide folliculaire s'accompagnait de sécrétion de folliculine avec apparition secondaire de l'œstrus. (Pl. VII, fig. 20, Pl. II, fig. 9).

PARKES, en radiothérapant des souris adultes, a démontré que la sécrétion de la folliculine persistait en l'absence du développement folliculaire et de la sécrétion apparente du liquide folliculaire. (Pl. II, fig. 6).

Si on admet l'interprétation donnée par PARAT sur la fonction de la zone de GOLGI et les réserves de GIROUD et de FEYEL sur les variations de situation de la zone de GOLGI, on est amené à décrire une « polarité » des cellules de la couronne folliculaire (Pl. IV, fig. 14) et des signes d'entrée en fonction des cellules de la couronne marginale (Pl. VI, fig. 16) qui amènent à conclure que la sécrétion du liquide folliculaire et de la folliculine sont

deux phénomènes simultanés mais différents (Pl. III, IV, V).

La sécrétion du liquide folliculaire est assurée par les cellules de la granulosa, qui n'ont aucune organisation endocrinienne. (Pl. I, fig. 5). Chez le lapin, l'élaboration du liquide folliculaire se traduit par une distension aréolaire du pôle apical de la cellule granuleuse, avec rétroposition nucléaire secondaire de la zone de GOLGI (Pl. V, fig. 15).

La sécrétion de la folliculine est faite par les cellules de la thèque interne, qui possèdent un chondriome et une zone de GOLGI importante et une organisation endocrinienne.

La folliculine se trouve suivre deux voies :

a) elle « pénètre » dans la cavité folliculaire et se trouve ainsi dans le liquide folliculaire ;

b) elle passe dans la circulation sanguine, agit à distance sur le tractus génital et provoque les phénomènes de l'œstrus.

Cette interprétation confirme les résultats d'implantation de thèque folliculaire de ZONDEK et ASCHHEIM, surtout elle rend compte de l'ensemble des faits apparemment contradictoires publiés par ALLEN, DOISY, ZONDEK, ASCHHEIM, PARKES. Nous devons remarquer que nous n'avons apporté aucun argument qui permette de rejeter toute sécrétion possible de folliculine par les cellules de la granulosa. On peut cependant considérer comme acquis que la sécrétion du liquide folliculaire et la sécrétion de la folliculine par la thèque sont des phénomènes physiologiquement différents.

3° *Fonction de la folliculine contenue dans le liquide folliculaire.* (Voir fig. 7, 8, 18, 20, 22, 24, 29.)

Les études de SOBOTTA, LAMS, WALTON et HAMMOND ont montré que chez la souris, le cobaye et le lapin, le déclenchement des mitoses de manuration de l'ovocyte,

phénomène élémentaire de la reproduction sexuée, coïncide avec l'ovulation.

ZONDEK, ASCHHEIM, SMITH ont montré qu'expérimentalement, par action d'hormone antehypophysaire sur l'ovaire de souris impubère, on pouvait provoquer l'ovulation et le déclenchement des mitoses de maturation. Nous avons observé la constance de ce phénomène simultané de la transformation lutéinique même en l'absence d'ovulation (nous reviendrons prochainement sur cette étude) (Pl. VII, fig. 20).

BRANCA, COURRIER, ALLEN, GOSTIMIROVIC ont signalé l'apparition de mitoses dans l'ovocyte de follicules atréti-ques (Pl. VII, fig. 22).

On peut se demander s'il n'y a pas un rapport entre la folliculine contenue dans le liquide du follicule mûr et l'apparition des processus physiologiques de maturation de l'ovocyte. (Pl. VIII, fig. 29; Pl. VII, fig. 24).

La généralité d'une telle relation est possible quand on sait que la folliculine a été cristallisée à la fois dans le règne végétal et animal. Chez les mammifères, il est remarquable de constater que les deux hormones qui sont trouvées dans l'urine en si grande abondance lors du développement du fœtus sont celles qui sont liées aux premières mitoses de l'ovocyte. EVANS vient de mettre en évidence dans l'urine d'animaux gravides les produits voisins de l'hormone dite antehypophysaire trouvée dans l'urine de la femme enceinte. Cette hormone urinaire est peut être assimilable à l'hormone hypophysaire. D'après les dernières publications de SMITH, certains extraits urinaires purifiés sont capables de produire la maturation spermatique chez le rat hypophysectomisé. Avec FEVOLD, chez la femelle, il a pu provoquer dans les mêmes circonstances la formation de corps jaunes. La maturation des ovocytes ne paraît pas avoir été étudiée. L'analogie chimique de la folliculine et de l'hormone sexuelle mâle rend possible l'existence d'une relation entre la masculine et la différenciation spermatique.

On peut penser que la première phase des processus de différenciation nucléaire de l'ovocyte des mammi-

frères décrits par de WINIWARTER sont sous la dépendance de l'hormone antehypophysaire ; les images de polarité exoovocytaire si nettes chez la souris dans les premiers stades du développement folliculaire (Pl. VI, fig. 17), l'épaississement progressif du chorion chez le lapin (Pl. V, fig. 15) font qu'on peut penser que l'ovocyte est en quelque sorte isolé de la cavité folliculaire pendant toute une période du développement folliculaire, qui, elle, est incontestablement dépendante de l'action de l'hormone antehypophysaire. Le déclenchement physiologique des mitoses de maturation se produit lors du passage de l'ovocyte dans le liquide folliculaire contenant en particulier de la folliculine (Pl. II, fig. 8).

4° *Prolifération cellulaire et folliculine.*

L'orientation générale de l'action de la folliculine sur le tractus génital, l'existence d'une relation possible entre folliculine et déclenchement des mitoses de maturation de l'ovocyte, nous ont amené à rechercher, quels pouvaient être les rapports de la folliculine et de la prolifération fœtale.

Dans la discussion des faits actuellement publiés, nous avons été amenés à admettre comme possible une élaboration de folliculine par le tissu embryonnaire lui-même et à admettre, qu'*une cellule peut élaborer dans son protoplasme un corps qui, par sa présence, déclanche la segmentation du noyau.* Si cette hypothèse pouvait se vérifier, on serait amené à modifier complètement les notions relatives à la fonction hormonale.

Il est à remarquer qu'une telle interprétation pourrait faire relier prolifération embryonnaire et prolifération néoplasique. LÆWE a montré la présence de folliculine dans le tissu néoplasique. COOK, DODDS l'action œstrogène des carbures cancérigènes de synthèse, dont les études chimiques ont montré la parenté avec la folliculine.

Le terme de PROLIFÉRINE que nous proposons pour la folliculine semble bien dégager pour cette hormone une

fonction qui apparaît comme fondamentale. Ce terme ne rend pas compte des processus relatifs à l'étude des caractères sexuels secondaires chez les oiseaux (CHAMPY), des processus sécrétoires observés sur la muqueuse tubaire et utérine des rongeurs (COURRIER), des relations de cette hormone avec la contraction musculaire utérine. (SIMONNET).

5° *Fonction sexuelle et éliminations urinaires hormonales.*

Chez la femme, on peut considérer comme très vrai semblable que le développement folliculaire et la formation du corps jaune sont sous la dépendance de l'hypophyse.

La proliférine sécrétée par la thèque folliculaire et par le corps jaune déclanche l'ensemble des phénomènes mitotiques observés sur le tractus génital, l'hormone lutéinique déclanche l'ensemble des phénomènes sécrétoires précédents la menstruation. La maturation de l'ovocyte est vraisemblablement liée à une action successive de l'hormone antéhypophysaire et de la proliférine.

L'étude des éliminations urinaires hormonales nous permet de dire que l'élimination urinaire d'une hormone ne mesure pas d'une façon directe le degré d'activité d'un tissu endocrinien, comme l'admet ZONDEK.

Pour attribuer une valeur diagnostique à ces éliminations, ce qu'il faut, c'est déterminer certaines qualités et certaines quantités d'éliminations hormonales; par l'observation clinique les relier à un état physiologique ou pathologique, qu'elles pourront servir à reconnaître.

Il semble que l'élimination urinaire de moins de 5 unités-rat de proliférine accompagnée d'hormone dite antéhypophysaire et caractérisée par un effet de maturation folliculaire chez la souris impubère après injection de 15 cm³ d'extrait alcoolique d'urine, ou un effet de lutéinisation inconstant après injection de 100 cm³ d'extrait urinaire alcoolique permette de dire que la

fonction ovarienne est entièrement disparue, si l'examen clinique a montré l'absence d'évolution d'un néoplasme chez la femme dont les urines ont été étudiées. Il y a là un test, qui pourra servir à l'étude du chapitre si complexe des amenorrhées.

1° *Quand il existe des phénomènes mitotiques au niveau du tractus génital (trompe, utérus, vagin), la folliculine est constamment présente.*

Il est vraisemblable que les processus prolifératifs observés dans l'action combinée de l'hormone lutéinique, et de la folliculine sont sous la dépendance de la folliculine.

2° *La sécrétion de la folliculine et du liquide folliculaire sont des phénomènes simultanés mais différents.*

La thèque interne secrète la folliculine.

L'hormone secrétée suit deux voies différentes :

Une partie passe dans la circulation sanguine, une autre pénètre dans la cavité folliculaire où l'hormone se mélange au liquide folliculaire secrété par les cellules de la granulosa.

3° *La petite quantité de folliculine contenue dans le liquide folliculaire ne joue par elle-même aucun rôle dans l'apparition de l'œstrus.*

Elle sert vraisemblablement au déclenchement des mitoses de maturation de l'ovocyte.

4° *On peut dégager pour la folliculine une orientation fonctionnelle principale qui relie cette hormone aux phénomènes prolifératifs. Nous proposons de la dénommer : Proliférine sexuelle femelle.*

Il est possible que la cellule embryonnaire élabore, utilise et élimine la folliculine qu'on retrouve dans les urines au cours de la gravidité.

5° *L'étude des éliminations urinaires hormonales ne permet pas une mesure directe de l'activité d'un tissu endocrinien comme l'admet ZONDEK.*

Par contre, on peut déterminer des conditions quantitatives et qualitatives d'élimination, qui peuvent être reliées à certains états physiologiques ou pathologiques.

Il semble que l'étude simultanée des éliminations de folliculine et d'hormone antéhypophysaire permette de définir un test de disparition complète de la fonction ovarienne.

Vu :

Le Doyen,

Le Président de thèse :

ROUSSY.

FIESSINGER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Nous ne saurions citer toute la bibliographie consacrée à la folliculine dans ses rapports avec les hormones sexuelles femelles. Nous donnons ici quelques publications. Nous en avons fatalement omis un grand nombre.

Nous tenons à remercier spécialement Mlle Van STOLK, M. BLANCHARD, pour les documents qu'ils nous ont prêtés.

Les références ayant une astérisque correspondent aux traités ou aux articles possédant une bibliographie importante.

ABELOUS J.-E. — Etude générale des sécrétions internes. (*Traité de Physiologie normale et Patholog.*, 4.1.1928.)

ALLEN E. — The œstrus cycle in the Mouse. (*The anatomical record*, 21.43.1921.)

ALLEN E. and DOISY E. — An ovarian hormone. Preliminary report on its localisation extraction and partial purification and action on test animals. (*J. Amer. Med. Assoc.*, 81.819.1923.)

* ALLEN E. and Contributors. — Sex and Internal Secretions. (Baillière, 1932.)

ALLEN W. M. — *Am. J. Physiol.*, 100.650.1932.

AMATIS G. — Placenta und ovarialhormon. (*Zentralb. f. Gynäk.*, 41.2639.1928.)

ARON M. — Signification physiologique du principe stimulant de l'ovaire renfermé dans les extraits préhypophysaires. (*C. R. Soc. Biol.*, 106.1047.1931.)

ARON M. — Physiologie de l'hypophyse. Conférences de Physiologie médicale sur des sujets d'actualité. (Masson, 1933.)

ASCHHEIM S. und ZONDEK B. — Hypophysenvorderlappen Hormone und ovarial Hormone im Harn von Schwangeren. (*Klin. Woch.*, 1322.1927.)

ASCHHEIM S. — Praktische und wissenschaftliche Ergebnisse aus Harnuntersuchungen auf Hypophysenvorderlappenhormone. (*Kongr. Sex Forsch.*, 425.1931.)

- ASCHHEIM S. — Experimentelle Grundlagen der Therapie mit ovarial = und hypophysenvorderlappenhormonen in der Gynäkologie. (*Handbuch der Experimentellen Therapie Serum und Chemotherapie*, 142.1931.)
- * ASCHHEIM S. — Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harne. (*Karger*, 1933.)
- BHATTACHARYA D. R., DAS R. S. and DUTTA S. K. — On the infiltration of Golgi bodies from the follicular epithelium into the egg. (*Zeitsch. f. Zellforsch.*, 8.567.1929.)
- BERNAL. — *J. Soc. Chem. Industry*, 27 mai 1932.
- BERTRAND I. — Techniques histologiques de neuropathologie. (*Masson*, 1930.)
- BETHEL S. and GATENBY J. W. B. — Notes on the formation, structure and physiology of the corpus luteum of the man, the pig, and the Duck Billed Platypus (*Ornithorhincus*). (*The Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire*, 580, 1924.)
- BLANCHARD L. et SIMONNET H. — Chimie des dérivés thyroïdiens. (*Biolog. Med.*, 23.1933.)
- BOUIN P. et BENOIT J. — Quels sont dans le testicule, les éléments cellulaires qui élaborent l'hormone sexuelle. (*Internat. Cong. for sex Research.*, 265, 1928.)
- BOUIN P. — Eléments d'histologie, tome I et II. (*Alcan*, 1932.)
- BRANCA. — Dégénérescence fragmentaire et segmentation parthénogénétique de l'ovaire des Mammifères, 34,56., 1924.
- BROUHA L. et SIMONNET H. — Effets de l'injection d'extrait de liquide folliculaire chez les femelles impubères. (*C. R. Soc. Biol.*, 93.489., 1925.)
- Sur le mode d'action de certains extraits du lobe antérieur d'hypophyse. (*C. R. Soc. Biol.*, 99.759., 1928.)
- Maturation folliculaire, corps jaune et œstrus. (*Soc. Biol.*, 102.650, 1929.)
- Le système hypo-physogénital. Régulation endocrinienne du fonctionnement des glandes génitales. (*Annales de Médecine*, 29.306.1931.)
- BROUHA L. — Dissociation entre les deux modifications prégravidiques de la muqueuse utérine chez la lapine. (*C. R. Soc. Biol.*, 112.1254.1933.)
- BURNHAM S., WALKER and JAMES C. JANNEY. — Estrogenic substances. II. an analysis of plant sources. (*Endocrinology*, 14.389.1930.)
- BUTENANDT. — Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon, 1931.
- BUTENANDT A. — Über die chemie der sexual-hormone. (*Angewandte Chemie*, 45.655.1932.)

- BUTENANDT A. und BROWNE J. S. L. — Vergleichende untersuchung von Theelol Emmenin und Follikelhormonhydrat. (*Ztschr. f. Physiol.* 216.49.1933.)
- * BUTENANDT A. — Zur Biologie und Chemie de Sexual Hormone. (*Naturwissenschaften*, 21.49.1933.)
- CASTILLO E. B. et CALATRONI J. — Cycle sexuel périodique et folliculine. (*C. R. Soc. Biol.*, 104.1024.1930.)
- CHAMPY Ch. — La dysharmonie des caractères sexuels secondaires et la proportionalité des glandes sexuelles chez les insectes. (*C. R. Acad., Sc.* 181.155.1925.)
- * CHAMPY Ch. et KELLER Th. — Contribution à l'étude des hormones sexuelles femelles. (*Doin*, 1928.)
- CHAMPY Ch. et DEMAY M. — Etude du mécanisme de l'influence de la chalone ovarienne sur les plumes. (*C. R. Soc. Biol.*, 112.865.1933.)
- * CHAMPY Ch. — L'évolution des idées sur la question des hormones sexuelles femelles. (*Annales de Thérapie biologique*, 160.1933.)
- CLAUBERG C. — Das Hormon des Corpus luteum. (*Zentr. Blatt Fur Gynäk.* 54.7.1930.)
- * CLAUBERG C. — Die weiblichen Sexualhormone. (*Springer*, 1933.)
- CLAUDE BERNARD. — Leçons de physiologie expérimentale, 1885.
- * COLLIN. — L'hypophyse. (*George Thomas*, Nancy, 1933.)
- COLLIP J. B., SELYE H., and THOMPSON D. L. — Gonad stimulating Hormones in Hypophysectomized Animals. (*Nature*, 131.56.191.)
- * COLLIP J. B., SELYE H., ANDERSON E. M., and THOMSON D. L. — Production of œstrus. Relationship between active Principles of the Placenta and pregnancy blood and urine and those of the anterior pituitary. (*J.A. M.A.*, 101.1553.1933.)
- * COOK J. W., DODDS E. I. and HEWETT C. L. — Synthetic oestrogenic compounds. (*Naturwissenschaften*, 21.222.1933.)
- CORNER G. W. — Physiology of the corpus luteum. The effect of very Early Ablation of the corpus luteum upon embryos and uterus. (*Amer. Journ. of Physiol.*, 86.75.1928.)
- CORNER G. W. and ALLEN W. M. — Physiology of corpus luteum. Production of a special uterine Reaction (Progestational Proliferation) by Extracts of the corpus luteum. (*Amer. Journ. of Physiol.*, 88.326.1929.)

- * COTTE G. — Troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme. (*Masson*, 1931.)
- COURRIER R. — Rut expérimental chez la femelle castrée et chez la femelle impubère. (*C. R. Soc. Biol.*, 90.453.1924.)
- COURRIER R. — La présence du follicule mûr n'est pas indispensable à l'apparition de l'oestrus. (*C. R. Soc. Biol.*, 99.24.1928.)
- COURRIER R. et MASSE M. — La folliculine ne peut suppléer l'hormone lutéinique. (*C. R. Soc. Biol.*, 99.265.1928.)
- COURRIER R. — Folliculine et phénomènes utérins préparatoires à la nidation de l'œuf. (*Soc. Biol.*, 104.1178.1930.)
- COURRIER R. et KEHL R. — Nouvelles recherches sur l'action de la folliculine chez la lapine en phase lutéinique. (*C. R. Soc. Biol.*, 107.1547.1931.)
- * COURRIER R. — Les hormones sexuelles femelles. (*C. R. Soc. Biol.*, 107.1367.1931.)
- COURRIER R. — Notes d'encrinologie ovarienne. (*Presse méd.*, 1689.1931.)
- COURRIER R. et KEHL R. — Nouvelles recherches sur la gestation chez la lapine. (*C. R. Soc. Biol.*, 112.940.1933.)
- COWARD K. H. — The influence of vitamin A deficiency on the oestrous cycle of the rat. (*Journ. of Physiol.*, 67.26.1929.)
- CURTIS J. M. — Comparison of theelin and theelol with Extracts of liquor folliculi. (*J. Biol. Chem.*, 54.97.1932.)
- CUSHING H. — The fonction of the pituitary body. (*The Am. Journ. of the med. sciences*, avril 1910.)
- DEJUST M. L. M. et VAN STOLK D. — Les isomères de l'Ergostérol et de ses produits d'hydrogénation. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 14.370.1932.)
- DOISY E. A. and THAYER S. — The preparation of Theelol. (*J. of Biol. Chem.*, 91.641.1931.)
- DOHRN M., FAURE W., POLL H., und BLOTEVOGEL. — Tokokinine Stoffe mit sexualhormonartiger Wirkung aus Pflanzenzellen. (*Med. Klin.* 22.1417.1926.)
- ENGEL P. — Z. Krebsforsch. 34.1931.
- * EVANS H. M. and BERKELEY M. D. — Present Position of our Knowledge of anterior Pituitary Function. (*J. A.M.A.*, 101.425.1933.)
- EVANS H. M., SIMPSON M. E. and AUSTIN P. R. — The recognition and comparison of Prolan and Prolan like Substances. (*The Journ. of Experim. med.*, 58.561.1933.)

- EHRHARDT. — Eine artifizielle Schwangerschaftreaktion bei der nichtschwangeren Frau Beitrag zum Verhalten des Vorderlappenhormons im nichtgraviden Organismus. (*Zentralblatt für Gynäkologie*, 54.1930.)
- * THEELIN. — Estrogenic Substances. (*Council on Pharmacy and Chemistry. Reports of the council J.A.M.A.*, 100. 1331.1933.)
- FEYEL P. — L'appareil de Golgi dans les cellules rénales des Batraciens. Résultats des techniques convergentes. Action des colorants vitaux basiques et acides. (*C. R. Soc. Biol.*, 101.362.1929.)
- * FIESSINGER N. — Physiopathologie des syndromes endocriniens. (*Masson*, 1933.)
- FRANK R. T. — The ovary and the Endocrinologist. (*Journ. Amer. Med. Ass.*, 78.181.1922.)
- * FRANK R. T. — The Female sex Hormone. (*Thomas Springfield*, 1929.)
- FRANK R. T. and GOLDBERGER M. A. — Channels of the female sex hormone. (*Internat. Congr. for sex research.*, 378.1931.)
- FRANK S., GOLDBERGER M. A. and FRANK R. T. — Hormone diagnosis of viability of Pregnancy. (*J.A.M.A.*, 101. 266.1933.)
- FRIEDMAN M. H. — The mechanism of ovulation in the rabbit. I. The demonstration of a humoral mechanism. (*Amer. Journ. Physiol.*, 89.438.1929.)
- FUNK C. and ZEFIROW P. — The preparation of gonadotropic Hormones from normal urine and urine of Pregnancy. (*Biochemical Journal*, 26.618.1932.)
- * GERBER H. — La réaction d'Aschheim Zondek. Son importance pour l'endocrinologie et le diagnostic des tumeurs. (*Revue de Pathologie comparée et d'Hygiène générale*, 1933.)
- * GIRARD A. — La chimie des hormones sexuelles. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 15.562.1933.)
- GIROUD. — Les variations de position de l'appareil de Golgi, leur interprétation. (*C. R. Assoc. des Anat.*, 21.222.1926.)
- GLEY E. — Quatre leçons sur les sécrétions internes. (*Baillière*, 1921.)
- GLIMM E. und WADEHN F. — Beitrag zur Kenntnis eines sexualhormons der menschlichen Placenta Feminin. (*Bioch. Zeitschr.*, 179.3.1926.)

- GLIMM E. und WADEHN F. — Weiliches Hormon in Hefe. (*Bioch. Zeitschr.*, 197.442.1928.)
- GLIMM E. und WADEHN F. — Über Lipoidlösliche und Lipoid-unlösliche Formen des ovarialhormons Feminin. (*Bioch. Zeitschr.*, 207.361.1929.)
- GLIMM E. und WADEHN. — Über Sexualhormone insbesondere das Feminin. (*Bioch. Zeitschr.*, 219.155.1930.)
- GLIMM E. und WADEHN F. — Über das Vorkommen von weiblichen sexualhormonen in Harn. (*Bioch. Zeitschr.*, 97-99. 243.1931.)
- GOSTIMIROVIC D. — Geschlechtsphysiologische Studien ovulation ausgelöst durch das luteinierungs hormon Prolan B. (*Munch. Med. Wochsch.*, 78.1350.1931.)
- GRAVES W. P. — Female sex Hormonology. (Saunders 1931.)
- GSELL BUSSE. — Östrushormon in der Galle. (*Arch. F. Exp. Pathol. U. Pharmak.*, 139.328.1929.)
- GUILLERMOND A. — Observations sur l'origine des vacuoles. (*La cellule*, 36.218.1925.)
- GUILLERMOND A. et MANGENOT G. — Sur la signification de l'appareil réticulaire de Golgi. (*C. R. Acad. Sc.*, 1922.)
- HALLION L. — Les Hormones. (*Presse Méd.*, 658.1912.)
— Le système prehypophyso-ovarien et sa régulation. (*Rev. de Biologie appliquée*, 26.67.1933.)
- HOHLWEG W. und DOHRN M. — Über die Beziehungen zwischen Hypophysen vorderlappen und Keimdrüsen. (*Klin. Woch.*, 11.233.1932.)
- * HORRENBERGER. — Contribution à l'étude du follicule ovarique et du corps jaune chez la femme. (*Thèse de Strasbourg*, 1927.)
- HISAW F. L. — The influence of the ovary on the Resorption of the Pubic Bones of the Pocket Gopher. (*Journ. Exper. Zool.*, 42.411.1925.)
- HISAW L. F. and LEONARD S. L. — Relation of the follicular and corpus luteum Hormones in the production of progestational proliferation of the Rabbits uterus. (*American Journ. of Physiol.*, 92.574.1930.)
- * HISAW S. L. F. and FEVOLD H. L. — Further Studies of the Follicular and Corpus luteum Hormone Relationship in the Rabbit. (*American Journ. of Physiol.*, 100.110. 1932.)
- ISCOVESCO. — Le lipöide utérostimulant de l'ovaire. Propriétés physiologiques. (*C. R. Soc. Biol.*, 83.104.1912.)
- JAVILLIER. — *Cours Chimie biologique*, 1932.

- KATZMAN P. A. and DOISY E. A. — Preparation of Prolan Theelin and Theelol from the same urine. (*Proceeding of the society for Experimental Biology and medicine*, 30.1196.1933.)
- KLEIN M. — Sur les relations entre l'utérus gravide et le corps jaune au cours de la deuxième partie de la grossesse chez la lapine. (*C. R. Soc. Biol.*, 112.819.1933.)
- KLEIN M. L. — L'action de l'hormone du corps jaune sur la muqueuse utérine et sur le muscle utérin de la lapine est une action spécifique. (*C. R. Soc. Biol.*, 114.1044.1933.)
- KRAUS E. J. — Welche Zellen der menschlichen Hypophyse bilden ausserhalb der Schwangerschaft das Vorderlappengeschlechtshormon. (*Klin. Wochr.* 1020.1932.)
- LACASSAGNE A. — Action des rayons X et des rayons des corps radioactifs sur les êtres vivants. (*Traité de Physiologie normale et pathologique*. I.929.199, Masson.)
- Influence d'un facteur familial dans la production, par la folliculine, de cancers mammaires chez la souris mâle. (*C. R. Soc. Biol.*, 114.427.1933.)
- * LAROCHE G. et SIMONNET H. — Les propriétés pharmacodynamiques des extraits de lobe antérieur d'hypophyse. Recherches expérimentales et cliniques. (*Annales de médecine*, 33.124.1933.)
- LAROCHE G. — Opothérapie endocrinienne. Les bases physiologiques. Les syndromes. Posologie de l'opothérapie. (Masson, 1933.)
- LEVINE W. T. and WITSCHI E. — Endocrine Reaction in Female Rats after X Ray Treatment of the ovaries. (*Proceeding of the society for Experim Biology and medicine*, 30.1152.1933.)
- LIPSCHUTZ. — La folliculine agit-elle sur l'ovaire? (*Arch. internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 38. 58.1930.)
- LIPSCHUTZ A. — Phase folliculaire ovarienne et phase vaginale œstrale. (*C. R. Soc. Biol.*, 109.92.1932.)
- LONG J. A. and EVANS H. M. — The œstrus cycle in the rat and its Associated phenomene. (*Memoirs Univ. California*, VI.1922.)
- LÆWE S. et WOSS E. H. V. — Eine placentaire Inkretdrüse spenderinöertlich wirksamen Hormons? (*Klin. Woch.* 24.1083.1926.)
- LÆWE S. and LANGE F. — Der Gehalt des Frauenharnes an brunsterzeugenden Stoffen in Abhängigkeit vom ovariellen Zyklus. (*Klin. Woch.* 5.1038.1926.)

- LEWE S., LANGE F. and SPOHR E. — Über weibliche Sexualhormone (Thelytropine) XII. Mitteilung Brunsterregende Stoffe (Thelykinine) als Erzeugnisse des Pflanzenreiches. (*Bioch. Ztschr.* 180.1.1927.)
- MARRIAN G. F. and PARKES A. S. — The effect of anterior pituitary preparations administred during dietary anœstrus. (*Proceed. Roy. Soc.*, 737.248.1929.)
- * The relative amounts of œstrin required to produce the various phenomena of œstrus. (*J. of Phys.* 69.372.1930.)
- MARRIAN G. F. — The Chemistry of œstrin. The Chemical nature of cristalline preparations. (*Bioch. Journ.*, 23.1021.1930.)
- The Chemistry of œstrin. The chemical nature of crystalline preparations. (*Bioch. Journ.*, 24.1021.1930.)
- * MARRIAN G. F. — Recent advances in the Chemistry and Biological Assay of œstrin. (*Physiol. Reviews*, 13.186.1932.)
- MOORE C. R. and PRICE P. — The question of sex hormone antagonism. (*Proceed. Soc. exp. Biol. Med.*, 28.1931.)
- NIHOUL J. — Recherches sur l'appareil endocellulaire de Golgi dans les premiers stades du développement des Mammifères. (*La cellule*, 27.23.1926-27.)
- * PARAT M. — Contribution à l'étude morphologique et physiologique du cytoplasme chondriome vacuome (appareil de Golgi), Enclaves, etc., (*Arch. d'Anat. Microsc.*, 24, Fasc. 2 et 3, 1928.)
- PARAT M. et FEYEL P. — Structure cytologique du Rein anténnaire (glande verte) de l'écrevisse. (*Arch. d'Anat. Microsc.*, 26, 374, 1930.)
- PARAT M. — Conférences de technique histologique et cytologique. En publication. (*Guillon*, 1932.)
- PARAT M. et VILLELA E. — Les colorations vitales des cellules sexuelles mâles et de quelques cellules somatiques chez les Mammifères. (*C. R. Soc. Biol.*, 112.565.1933.)
- PARKES A. S. et BELLERBY C. W. — (E)strin and Placenta. (*Journ. Physiol.*, 62.385.1925.)
- Studies on the internal secretions of the ovary. II. The effect of infect of the œstrus producing hormone during pregnancy. (*Journ. Physiol.*, 62.145.1926.)
- * PARKES A. S. — The internal secretions of the ovary. (*Longmans*, 1929.)
- PARKES A. S., ROWLANDS and BRAMBELL F. — Effect of X Ray Sterilisation on œstrus in the Ferret. (*Proc. of the Royal Society*, 109.426.1932.)

- * PENAU H., BLANCHARD L., SIMONNET H. — L'Hypophyse, 1929.
- PHILIPP E. — Hypophysenvorderlappen und Placenta. (*Zentralbl. f. Gynäk.*, 54.450.1930.)
- PROBSTNER A. — Zur Frage der innersekretorischen Tätigkeit der Plazenta. (*Endokrinologie*, 8.161.1931.)
- RATHERY M. M., KOURILSKY et Mlle GIBERT S. — Action de la folliculine sur la glycémie des chiennes ovariectomisées. (*C. R. Soc. Biol.*, 60.951.1928.)
- REISS M. — Prolan und Tumorstadium. (*Klinisch. Woch.* 12.190.1933.)
- * RIVOIRE R. — Les acquisitions nouvelles de l'Endocrinologie. (Masson, 1932.)
- ROSENHEIM and KING. — Journ. Soc. Chem. Industr, 27 mai 1932.
- ROUSSY G. et GOURNAY J. J. — Hypophyse et région infundibulo-tubérienne. (*Traité de Physiologie normale et pathologique*, 4.403.1928, Masson.)
- * ROUSSY G. et MOSINGER M. — Le tuber cinereum et son rôle dans les principales fonctions du métabolisme. (*Annales de Médecine*, 23.193.1933.)
- SEAEORN E. et CHAMPY C. — Structure de l'ovaire de la jument et son cycle évolutif en dehors de la gestation. (*C. R. Soc. Biol.*, 89.1091.1923.)
- SCHWENK E. und HILDEBRANDT. — *Naturwiss.* 21.177.1933.
- SCHÖLLER W. und GEBEL H. — Die Wirkung des Follikelhormons auf Pflanzen. (*Bioch. Zeitschr.* 1-11.240.1931.)
- SELEYE H. and COLLIP J. B. — Production of Exclusively Thecal luteinisation and continuous oestrus with anterior Pituitarylike hormone. (*Proceeding of the soc. for Experimental Biology and Medicine*, 30.647.1933.)
- SILBERSTEIN F., MOLNAR K. und ENGEL P. — Über das auftreten eines Brunststoffes unter pathologischen verhältnissen. IV. Mitteilung Das Auftreten und verschwinden einer oestrogenen Substanz in Bakterien Kulturen. (*Wiener Klinische Woch.*, 45.1932.)
- SMITH P. E. and ENGLE. — Induction of precocious sexual maturity in the mouse by daily pituitary homeo and hetero-transplants. (*Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 24.561.1927.)
- SMITH P. E. — Hypophysectomy and Replacement Therapy in Rat. (*The Americ. Journ. of Anatomy*, 110.1930.)

SMITH P. E. and LEONARD S. T. — Effect of injecting Pregnancy Urine Extracts in Hypophysectomized Rats. The male. (*Proceeding of the Society for Exper. Biology and Medicine*, 30.1246.1933.)

— Mating Reaction of Hypophysectomized Male Rats Treated with Prolan. (*Proceeding of the Society for Exper. Biology and Medicine*, 30.1250.1933.)

SMITH A. van S. and SMITH O. W. — Studies on Urinary excretion of Estrin with Especial Reference to effects to Luteinizing Hormon Progesterin. (*American Journ. of Physiology*, 97.578.1931.)

* SIMONNET H. — Contribution à l'étude de la sécrétion interne de l'ovaire. Les propriétés du liquide folliculaire. (*Doin*, 1927.)

SNOO (de). — Chorionepitheliom der Tuber Hormone Bildung von Trophoblasten. (*Zbl. f. Gynäk.*, 52.2703.1928.)

SOBOTTA J. — Ueber die Bildung des corpus luteum bei der Maus. (*Arch. f. Mikr. Anat.*, 1896.47.)

SOBOTTA J. — Die Befruchtung und Furchung des Eies der Maus. (*Arch. f. Mikr. Anat.*, 1895.45.)

STARLING E. H. — On the chemical correlation of the functions of the body. (*Lancet.*, 2.339; 423; 501; 579, 1905.)

STEIDEL H. — Über die Verbreitung des Weiblichen Sexualhormons. (*Arch. für exp. Path. und Pharmacol.*, 157.)

STEINACH. — Die entwicklungsmechanische Bedeutung der Hypophyse als Aktivator der Keiminkretion. (*Med. Klin.*, 14.508.1928.)

STOCKARD C. and PAPANICOLAOU G. N. — The existence of typical oestrus cycle in the guinea Pig with study of its histological and physiological changes. (*Amer. Journ. Anat.*, 22.225.1917.)

* STROHL A. — Leçons de Physico-Chimie. (*Masson*, 1930.)

VELER, THAYER and DOISY. — The preparation of crystalline follicular ovarian Hormone Theelin. (*Journ. Biol. Chem.*, 87.357.1930.)

VIGNES H. — Hypophyse. Glandes génitales. (*Les Sciences médicales*, 15 novembre 1926.)

— Sécrétion interne de l'ovaire et opothérapie ovarienne. (*Rev. Fr. d'endocrin.*, 3.1925.)

* VIGNES H. — Physiologie gynécologique et médecine des femmes. (*Masson*, 1929.)

VIGNES H. et LEMANT S. — Le Prolan. Diagnostic de la grossesse. Utilisation clinique. Mécanisme. (*Progrès médical*, 19.32.1933.)

- WALDSTEIN E. — Frühkastration in der Schwangerschaft zur Genese des ovarialhormones. (*Zentralbl. f. Gynäk.*, 53. 1305.1929.)
- WESSMAN A. — Studies of the function of the ovary after X Ray Sterilization. (*Acta obstetrica et gynecologia Scandinavica*, 10.299.1930.)
- WIELAND H. und DANE E. — Untersuchungen über die Konstitution der Gallensäuren. (*Zeitschr. f. Physiol. Chemie*, 216.91.1933.)
- WIELAND H. — Hoppe Seylers Z., 210.268.1932.
- WINDAUS. — Hoppe Seylers Z., 213.147.1932.
- WINIWARTER (de). — Recherches sur l'ovogenèse et l'organogenèse de l'ovaire des Mammifères (Lapins et Homme). (*Arch. de Biol.*, 17.33.1901.)
- WINIWARTER et SAINMONT. — Nouvelles recherches sur l'ovogenèse et l'organogenèse de l'ovaire des Mammifères (Chat). (*Arch. de Biol.*, 24.1908.)
- ZONDEK B. und ASCHHEIM S. — Zur Funktion des Ovariums. (*Klinische Wochen*, 5.400.1926.)
- ZONDEK B. — Ovarial Hormon und Seine Klinische Anwendung. (*Klin. Woch.*, 1218.1926.)
- ZONDEK B. und ASCHHEIM S. — Das Hormone des Hypophysenvorderlappens I Test objekt und Nachweis des Hormons. (*Klin. Woch.*, 6.248.1927.)
- .. Ei und Hormon. (*Klin. Woch.*, 6.1321.1927.)
- ZONDEK B. und VAN EWEYK. — Zur Darstellung et des Weiblichen sexual Hormons. (*Klin. Woch.*, 1436.1930.)
- * ZONDEK B. — Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. (Springer, 1931.)
- ZONDEK B. und SCHREIBER H., KRABBE W. — Zur Reindarstellung des Gonadotropen Hormons (Prolan). (*Bioch. Zeitschr.*, 258.102.1933.)
- * ZONDEK B. — Zur Biologie und Chemie auf der Sexualhormone. (*Naturwissenschaften*. 21.33.1933.)
- ZONDEK B. — Prolan in de Hypophyse. (*Klin. Woch.*, 22. 1933.)
- * ZONDEK B. — Rückbildung der durch Prolan erzeugten ovarialveränderungen. (*Klin. Woch.*, 855.1933.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	15
HISTORIQUE.	
De la notion de fonction hormonale	28
De l'existence d'une fonction hormonale	25
Folliculine et hormones sexuelles	29
Hormones antéhypophysaires	35
Etat actuel des problèmes relatifs aux hormones sexuelles femelles	44
TECHNIQUES GÉNÉRALES.	
Extractions hormonales	49
Animaux réactifs	53
Réactions hormonales	58
Technique histologique et cytologique	60
ZONE DE GOLGI.	
Des éléments permettant de présumer d'une élaboration sécrétoire	61
CHIMIE DE LA FOLLICULINE	65
Cristallisation	67
Structure chimique	68
TITRAGE BIOLOGIQUE	75
Les substances œstrogènes	81
EXISTENCE ET DÉFINITION DE LA FONCTION DE LA FOLLICULINE	87
Notion d'existence d'hormones ovariennes	88
Remplacement de la fonction ovarienne	90
ACTION DE LA FOLLICULINE SUR LE TRACTUS GÉNITAL.	92
Processus prolifératifs et folliculine	93
Processus sécrétoires et folliculine	96

CONDITIONS DE SÉCRÉTION DU LIQUIDE FOLLICULAIRE	
ET DE LA FOLLICULINE	101
Expérience d'ALLEN DOISY	102
Expérience de ZONDEK ASCHHEIM	103
Expérience de PARKES	103
Expérience de Del CASTILLO	108
ETUDE MORPHOLOGIQUE DU DÉVELOPPEMENT FOLLICULAIRE	111
ETUDE CYTOLOGIQUE DU DÉVELOPPEMENT FOLLICULAIRE	117
Le chondriome	118
La zone de Golgi (lapin).	
L'ovocyte	121
La couronne radiaire	121
La couronne folliculaire	123
La couronne marginale	124
La zone de Golgi (rat)	124
La zone de Golgi (souris)	127
INTERPRÉTATION DES FAITS CYTOLOGIQUES	130
DE LA FONCTION DE LA FOLLICULINE CONTENUE DANS LE LIQUIDE FOLLICULAIRE	133
Mitoses de maturation de l'ovocyte et folliculine	134
PROLIFÉRATION EMBRYONNAIRE ET FOLLICULINE	137
TRAVERSÉES DE LA FOLLICULINE	144
ACTION DE LA FOLLICULINE SUR LES PARENCHYMES ENDOCRINIENS	146
FOLLICUNÉMIE. FOLLICULINURIE CHEZ LA FEMME ..	149
PROLIFÉRINE SEXUELLE FEMELLE. HORMONES. CATALYSONES	151
Proliférine sexuelle femelle	152
Condition de déclenchement des actions hormonales ..	153
Fonction hormonale. Catalysone	155
CONCLUSIONS	161
BIBLIOGRAPHIE	171
PLANCHES.	

CYCLE GÉNITAL DE LA SOURIS

1. — Dioestrus mucus avec polynucléaires et quelques cellules épithéliales (voir p. 31-55).
2. — Métœstrus, absence de mucus, présence de cellules épithéliales anuclées, réapparition des polynucléaires.

ACTION DE LA FOLLICULINE

3. — Injection de folliculine déclanche une prolifération de la muqueuse utérine (3 mitoses) sur l'animal castré ou impubère (voir p. 93-162).

4. — Utérus de lapine prépubère non castrée de 1.000 gr., ayant reçu 10 unités rats de folliculine, puis 2 unités lapin d'hormone lutéinique. Effet de dentelle utérine avec de très nombreuses (9 mitoses) (voir p. 94-162).

5. — Chondriome des cellules folliculeuses (lapin).

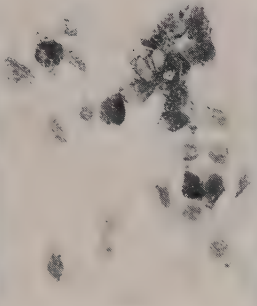
A droite : cellules de la granulosa. Elles ne possèdent aucune vascularisation. A leur pôle opicale, on trouve des vésicules distendues par le liquide folliculaire en formation. Le chondriome dans les cellules en état de sécrétion est rassemblé sur une étroite zone justa nucléaire.

A gauche : cellules de la théque interne. Il existe une vascularisation des plus nette et un chondriome important. Les vaisseaux n'ont pas été dessinés (voir p. 119-164).

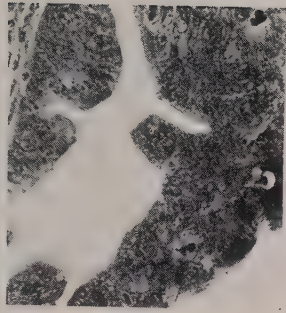
PLANCHE I



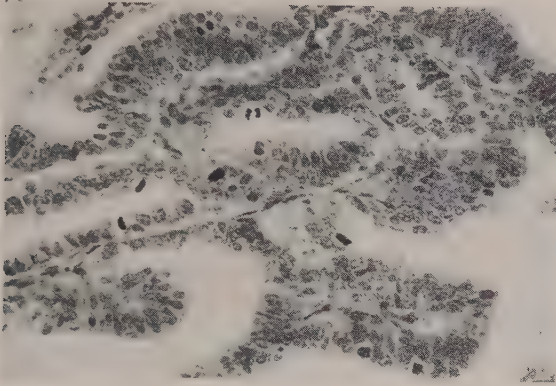
N° 1



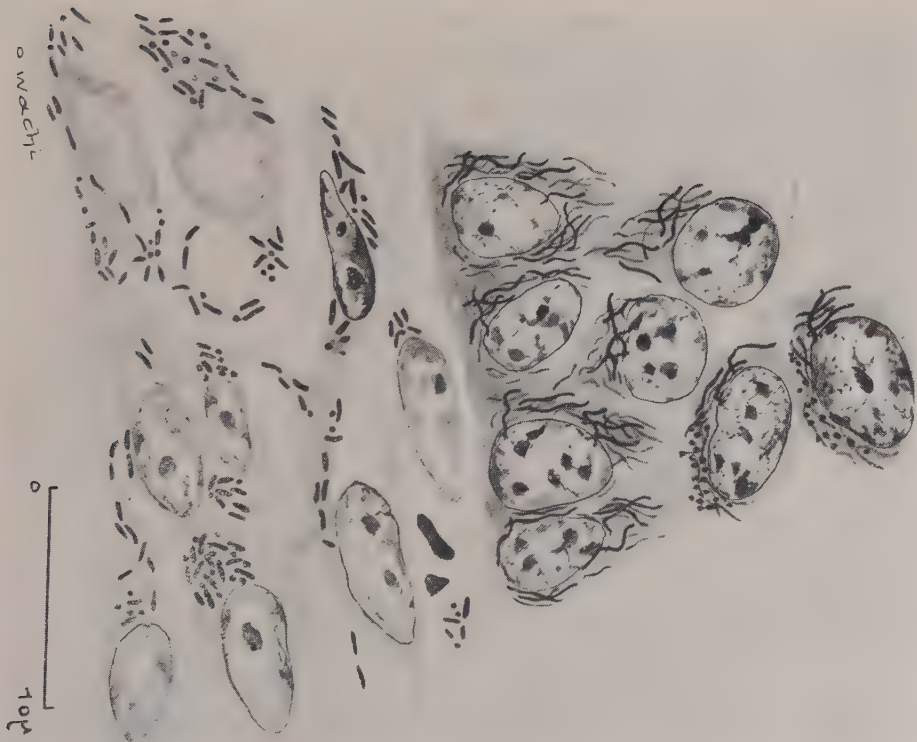
N° 2



N° 3



N° 4



N° 5

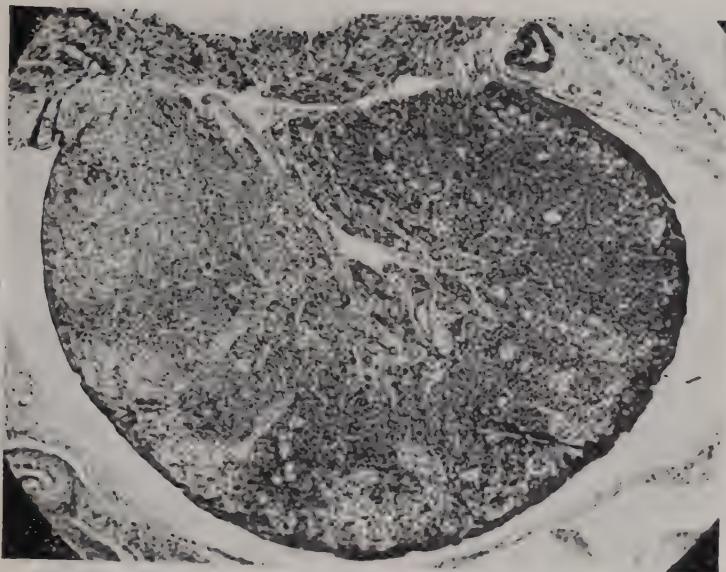
RADIOTHÉRAPIE DE L'OVAIRE DE SOURIS

6. — Disparition de toute maturation folliculaire, persistance de l'œstrus. L'ovaire est vraisemblablement formé par du tissu interstitiel d'origine thécale (voir p. 103-163).

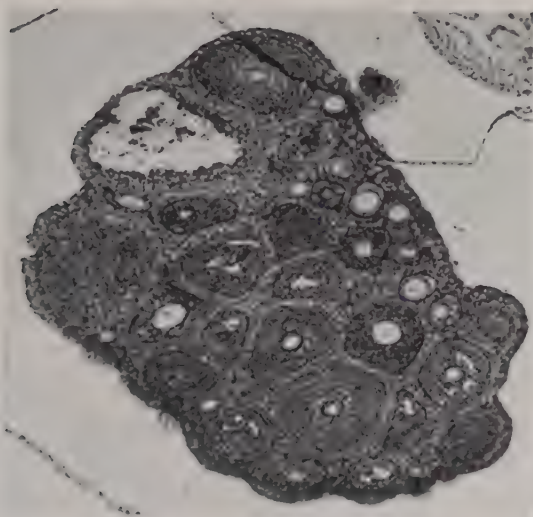
ACTION DE L'HORMONE ANTEHYPOPHYSAIRE SUR L'OVAIRE DE SOURIS IMPUBÈRE MATURATION FOLLICULAIRE, OVULATION AVEC OVOCYTE EN MITOSE, APPARITION DE L'ŒSTRUS. DÉBUT DE TRANSFORMATION LUTÉINIQUE

7. — Ovaire de souris impubère après action d'hormone urinaire dite antéhypophyseine. On trouve dans l'ovaire un seul follicule mur présentant des signes de rupture récente, et dans la cavité folliculaire quelques restes du chorion. Il y a eu ovulation (voir p. 103-134).
8. — Dans la trompe ovocyte en mitose. La première mitose de maturation de l'ovocyte s'est déclanchée au moment où il est passé dans le liquide folliculaire où il a été en contact direct avec la folliculine (voir p. 135-166).
9. — Œstrus vaginal. Après injection de folliculine à la souris impubère. Une mitose dans la partie basale de l'épithélium entièrement kératinisé (voir p. 93-162).

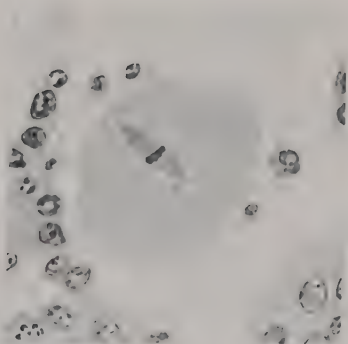
PLANCHE II



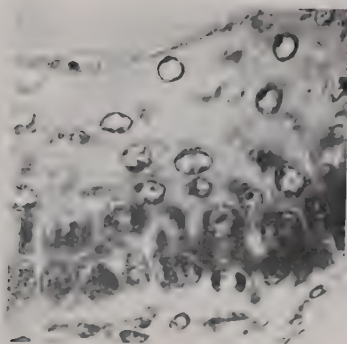
N° 6



N° 7



N° 8



N° 9

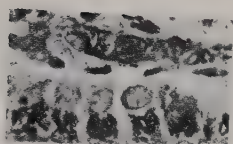
ZONE DE GOLGI

10. — Zone de Golgi des cellules de la muqueuse utérine du rat. Le noyau est peu coloré. La zone de Golgi est noire imprégnée par l'argent (La Fano). La zone de Golgi des cellules muqueuses est à la partie inférieure de la figure. Elle correspond au centre d'élaboration de la cellule, et indique ici sa polarité. On peut assimiler : vacuome et zone de Golgi (voir p. 61).

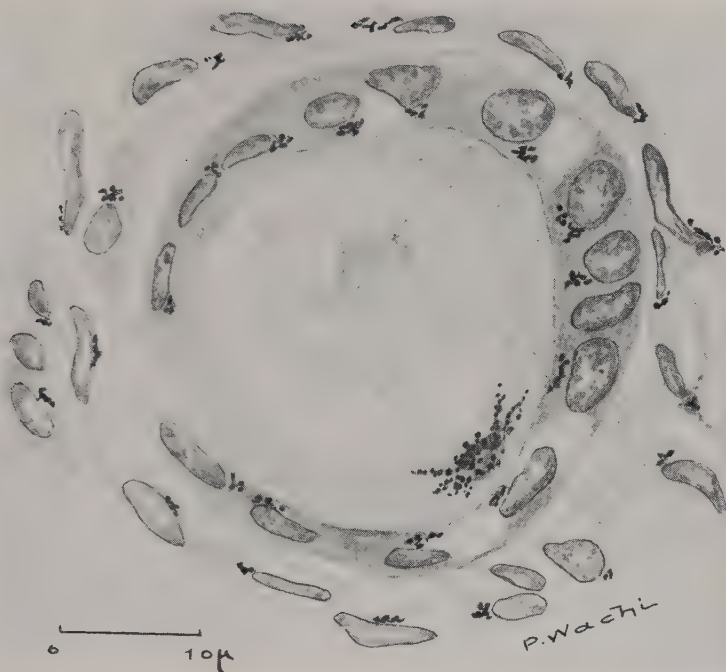
LA ZONE DE GOLGI DANS LES DIFFERENTES PHASES DU DEVELOPPEMENT FOLLICULAIRE CHEZ LE LAPIN

11. — *Début du développement folliculaire* (période de croissance de l'ovocyte). Les cellules périovocytaires orientent leur zone de Golgi vers l'ovocyte qui possède une importante zone de Golgi juxtanucléaire (voir p. 121-126).
12. — *Follicule dont l'ovocyte stabilise sa croissance.* Une couronne de cellules entoure très régulièrement l'ovocyte. La zone de Golgi est très régulièrement orientée vers l'ovocyte. Le chorion est peu épais, à sa face profonde, on trouve régulièrement disposés des éléments de Golgi. (voir p. 121-126).

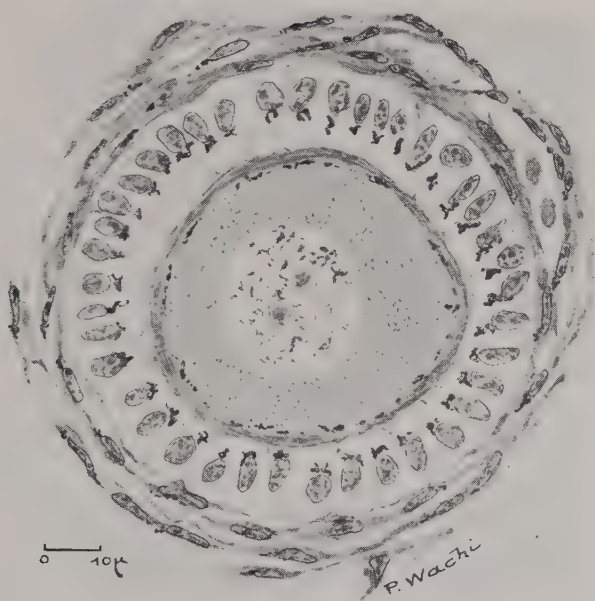
PLANCHE III



N° 10



N° 11



N° 12

13. — *Début de différenciation de la couronne radiaire* (voir p. 122-126).

L'ovocyte possède une zone de Golgi à la face profonde du chorion.

Les cellules qui entourent l'ovocyte (couronne radiaire) ont une zone de Golgi surtout exo-ovocytaire.

Les cellules de la « couronne folliculaire » conservent leur zone de Golgi orientée vers le centre du follicule.

Les cellules de la théque interne possèdent une zone de Golgi, sans orientation précise.

Les cellules de la théque externe sont allongées et ont une zone de Golgi à l'extrémité du noyau.

Les cellules interstitielles ont une zone de Golgi en orientation indifférente.

14. — *Apparition du liquide folliculaire* (voir p. 114-124-163-164).

L'ovocyte conserve une zone de Golgi à la face profonde du chorion, qui s'épaissit.

La couronne radiaire a une zone de Golgi à orientation exo-ovocytaire prédominante.

Du liquide folliculaire se différencie, les cellules qui bordent la cavité en formation constituent la couronne marginale et sécrètent le liquide. Elles ont leur zone de Golgi rejetée en position rétro-nucléaire.

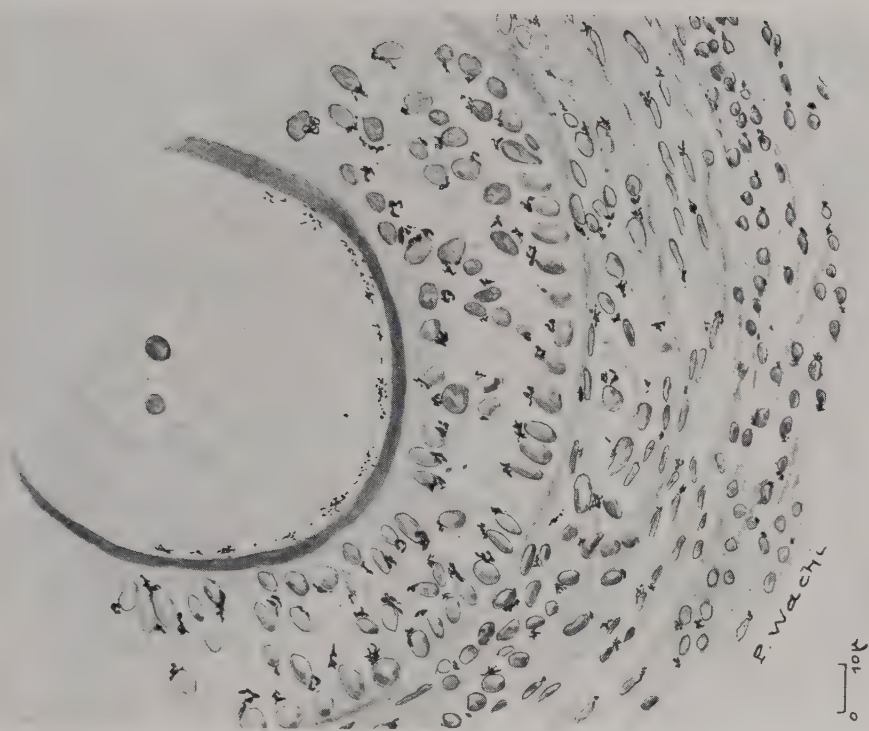
Les cellules périphériques de la granulose constituent la « couronne folliculaire », toutes ont leur zone de Golgi orientée vers le centre du follicule.

La théque interne, dont les cellules possèdent une zone de Golgi importante et en topographie indifférente.

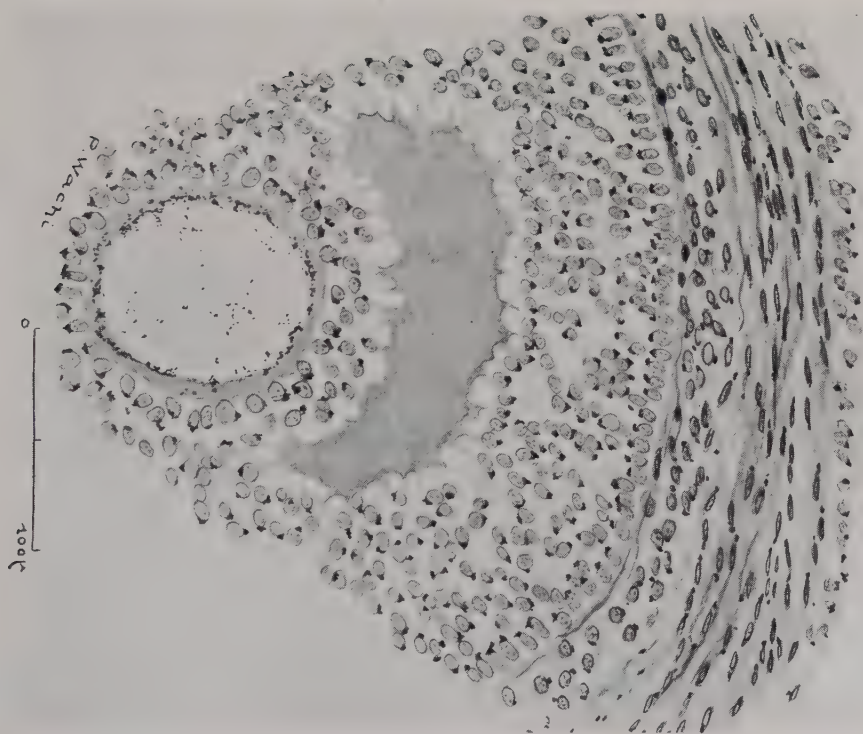
La théque externe cellules allongées ayant une zone de Golgi située à une extrémité du noyau.

Les cellules interstitielles ont une zone de Golgi en topographie indifférente.

PLANCHE IV



N° 13



N° 14

Follicule mûr (p. 115-122).

L'ovocyte possède un chorion épais. Il y a peu d'éléments de Golgi imprégnés à la face profonde du chorion.

Toutes les cellules ont un protoplasme aréolaire, avec une zone de Golgi en position rétronucléaire.

Le liquide folliculaire est abondant.

Quelques cellules de la couronne folliculaire ont une zone de Golgi en position rétronucléaire; la plupart conserve leur zone de Golgi orientée vers la cavité folliculaire. (Comparer cette image de paroi à celle de la fig. 5.) (voir page).

Les cellules de la théque interne ont leur zone de Golgi en topographie indifférente.

Comparer la partie inférieure de la fig. 15 avec la fig. 5.

PLANCHE V



Follicule jeune au début de la différenciation de la cavité folliculaire (Souris) (voir p. 124 et 128).

Les noyaux sont représentés par une circonférence à centre clair.

- c. Le follicule. Au centre vers la périphérie on trouve l'ovocyte avec la couronne radiaire. Ses cellules ont une zone de Golgi en topographie exo-ovocytaire. Les cellules de la couronne folliculaire ont une zone de Golgi en topographie endo-folliculaire.

- a et b. Cavité en formation. Les éléments ont leur zone de Golgi orientée vers la cavité en formation. Certaines cellules ont une zone de Golgi en position rétronucléaire (voir p. 129).

- 17. — *Follicule jeune de rat.* La zone de Golgi de la couronne radiaire est pour l'ensemble des cellules en topographie exo-ovocytaire.

Les noyaux sont en clair. Du centre à la périphérie on trouve le noyau de l'ovocyte.

Les éléments de Golgi situés à la face interne du chorion. Un cercle sombre le chorion.

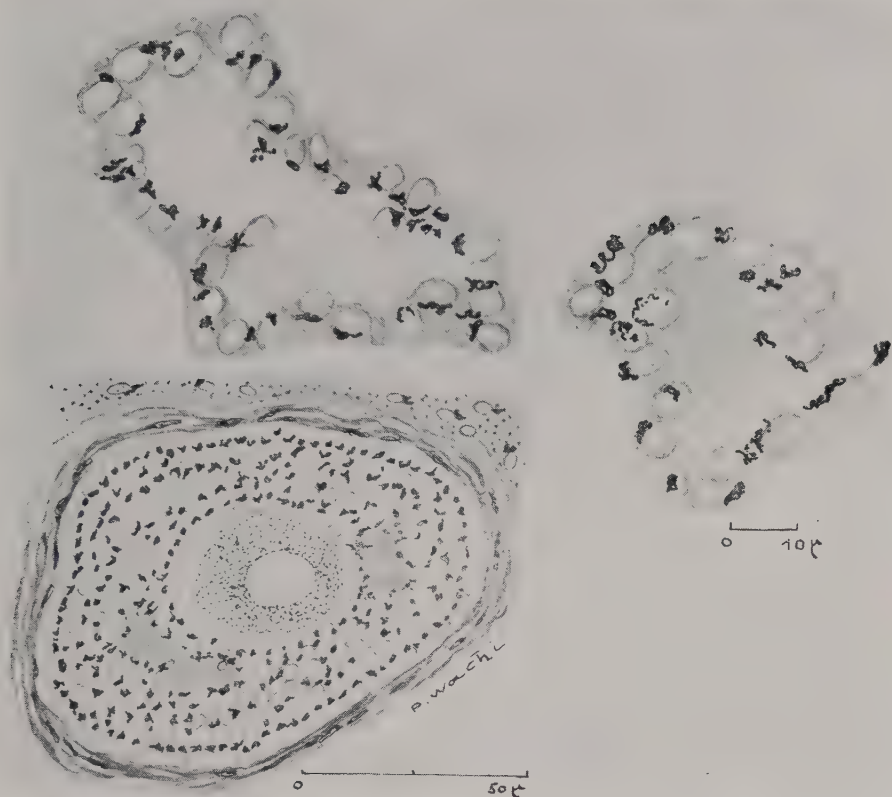
Une série de taches claires constituant les noyaux de la couronne radiaire.

Une zone sombre où sont les zones de Golgi correspondantes ainsi que celles des cellules de la couronne folliculaire (voir p. 127).

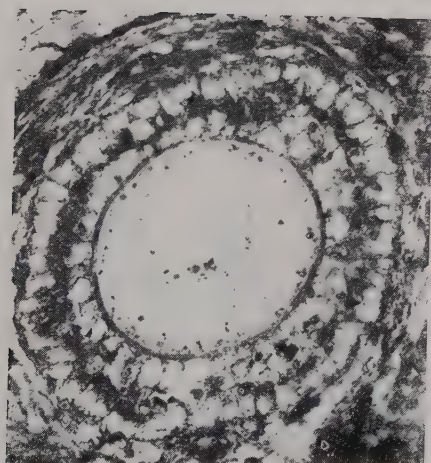
- 18. — *Pénétration d'éléments de Golgi à travers le chorion dans un follicule atrélique (lapin) (voir p. 127).*

L'ovocyte est en mitose.

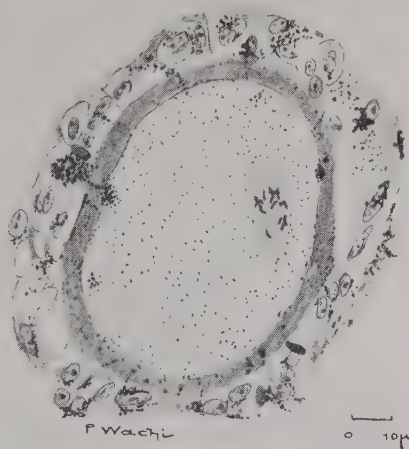
PLANCHE VI



N° 16



N° 17



N° 18

ACTION DE L'HORMONE ANTÉHYPOPHYSAIRE
SUR L'OVAIRE DE SOURIS IMPUBÈRE

20. — *Développement folliculaire et transformation lutéinique.*
Ovocyte en mitose de maturation, dans un follicule mûr en voie de transformation lutéinique, après injection d'hormone antéhypophysaire (Mitosine) à la souris impubère (voir p. 35, 41, 154).

Pénétration vasculaire irruptive de la granulosa.

Absence de signes dégénératifs des cellules granuleuses, présence de mitoses.

21. — *Ovaire de souris impubère de 7 gr.*, follicules en voie de développement sans cavité folliculaire complètement différenciée (Témoin).

22. — *Follicule atrétique* dans un ovaire de souris impubère de 7 gr.

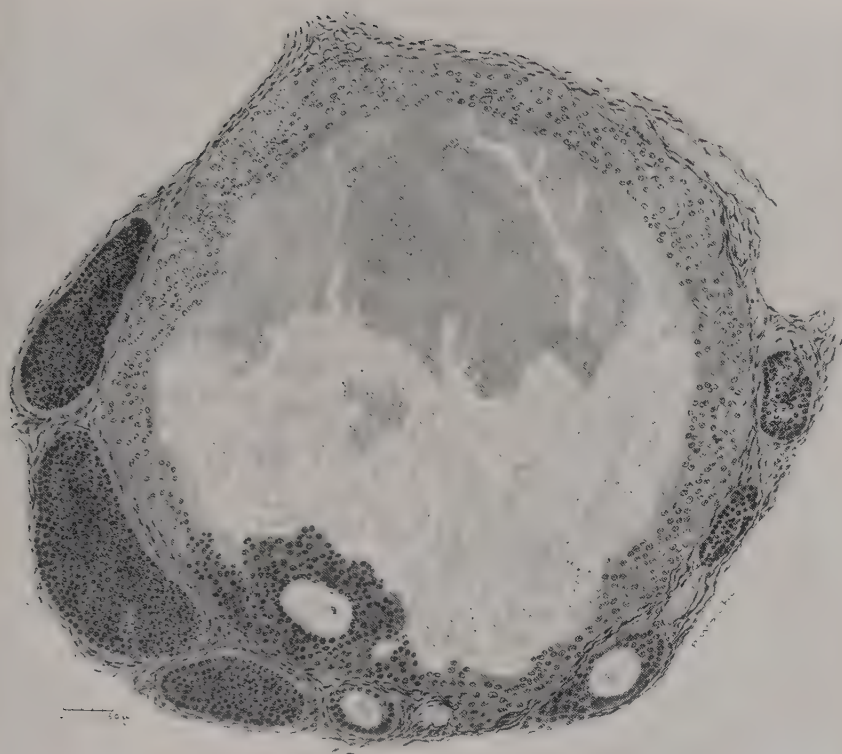
Ovocyte en mitose.

Absence de pénétration vasculaire de la granulosa.

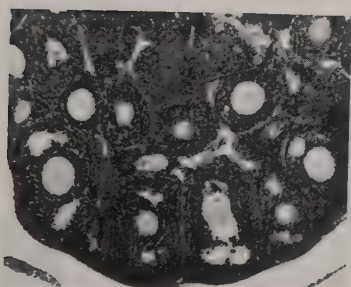
Signes dégénératifs des cellules granuleuses.

23. — *Étalement de la zone de Golgi*, dans la cellule de granulosa en voie de transformation lutéinique (lapin).

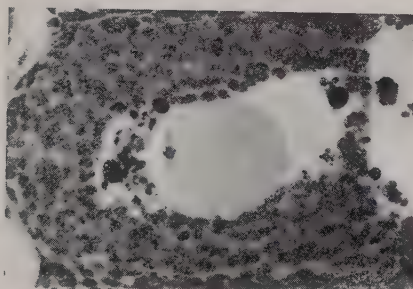
24. — Ovocyte de la fig. 20. Mitoses dans les cellules de la granulosa en voie de transformation lutéinique.



N° 20



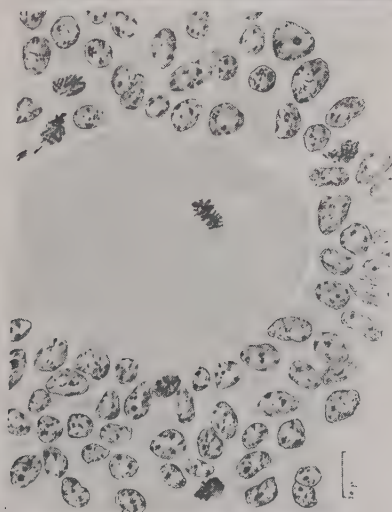
N° 21



N° 22



N° 23



N° 24

EFFET PUR DE MATURATION FOLLICULAIRE
(INJECTION D'EXTRAIT D'URINE DE FEMME ATTEINTE
DE CANCER DE L'UTÉRUS)

25. — Ovaire normal de souris impubère de 7 gr.
Absence de développement folliculaire avec cavité complètement formée (voir p. 154) (Témoin).
26. — Effet de maturation folliculaire après injection d'extrait alcoolique d'urine de femme atteinte de cancer de l'utérus (à des doses correspondant à environ 50 cm³ d'urine) (voir p. 35-42-154).

27. — Effet de maturation folliculaire massif.
Le même extrait injecté à des doses correspondant à 200 cm³ d'urine. Les ovocytes contenus dans les follicules ne présentent pas de signes de mitose. Cet extrait produit seulement la maturation folliculaire sans transformation lutéinique (voir p. 154).

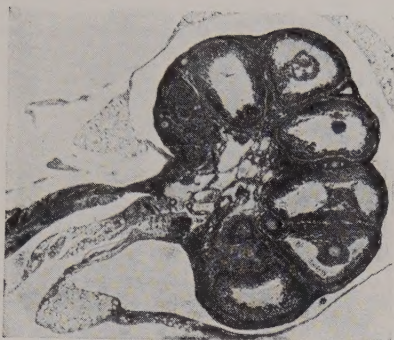
Les figures 25, 26, 27 sont au même grossissement.

28. — Transformation lutéinique complète chez une souris impubère dont l'ovaire a été amené au préalable à l'état de la figure 26. On a alors injecté l'hormone caractérisée par l'effet de la figure 20. Dans les 24 heures l'ovulation est survenue, les corps jaunes se sont formés (voir p. 41-154).
29. — Ovocyte en mitose dans la trompe. Deux ovules dégénératifs (expérience de la fig. 28) (voir p. 154-166).

PLANCHE VIII



N° 25



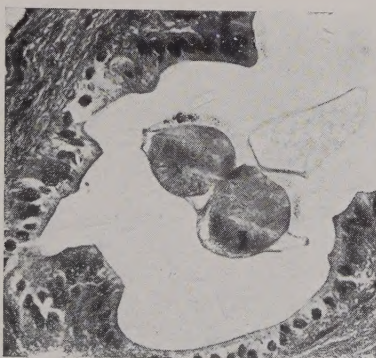
N° 26



N° 27



N° 28



N° 29

Imprimerie LABOR
8, Bd de Vaugirard
PARIS XV^e

